

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР КОНТРОЛЮ ЗА СОЦІАЛЬНО НЕБЕЗПЕЧНИМИ ХВОРОБАМИ  
МОЗ УКРАЇНИ

БЮРО ВООЗ В УКРАЇНІ

ВБО «ВСЕУКРАЇНСЬКА МЕРЕЖА ЛЖВ»

МБФ «ФОНД ВІЛЬЯМА ДЖ. КЛІНТОНА»

АЛЬЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

АГЕНТСТВО МІЖНАРОДНОГО РОЗВИТКУ США

ОБ'ЄДНАНА ПРОГРАМА ООН З ВІЛ/СНІД

**ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОПОРТУНІСТИЧНИХ  
ІНФЕКЦІЙ ТА СУПУТНИХ ХВОРОБ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ**

Клінічна настанова, заснована на доказах

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки медико-технологічної документації (клінічна настанова, клінічні протоколи) з питань профілактики та лікування ВІЛ-інфекції**

ПІБ	Установа
Осташко Світлана Іванівна	директор Департаменту громадського здоров'я МОЗ України
Чібісова Ірина Володимирівна	головний спеціаліст Департаменту громадського здоров'я МОЗ України
Аваліані Ната	Керівник проекту USAID «Впровадження реформи з протидії ВІЛ-інфекції» (за згодою)
Азарскова Маріанна Валеріївна	радник з питань лабораторної діагностики Центру контролю та профілактики захворювань, США (за згодою)
Андріанова Ірина Володимирівна	завідувач референс-лабораторії діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу з відділеннями імунологічних, вірусологічних, серологічних досліджень ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України
Антоняк Світлана Миколаївна	науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (за згодою)
Бацюра Ганна Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Більченко Олександр Вікторович	Завідувач кафедрою терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти
Бобрік Олексій Володимирович	технічний спеціаліст Бюро ВООЗ в Україні з ВІЛ/СНІД (за згодою)
Бойко Валентина Олександрівна	доцент кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Вайтек Чарльз	директор Всесвітнього підрозділу з ВІЛ СНІД в Україні Центрив контролю та профілактики захворювань США (за згодою)
Василькова Алла Миколаївна	спеціаліст з питань охорони здоров'я проекту USAID «Впровадження реформи з протидії ВІЛ-інфекції» (за згодою)
Волоха Алла Петрівна	декан педіатричного факультету НМАПО імені П. Л. Шупика
Воронова Ксенія Володимирівна	лікар-інфекціоніст ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України»
Габорець Тетяна Леонідівна	заступник начальника відділу контролю за соціально небезпечними захворюваннями та санітарно-епідеміологічного нагляду управління охорони здоров'я та медико-санітарного забезпечення апарату Державної пенітенціарної служби України (за згодою)
Гвоздьова Елеонора Валеріївна	радник зі стратегічної інформації Об'єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) в Україні (за згодою)
Гетьман Лариса Іванівна	заступник директора з організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України»

Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О.Богомольця
Гришаєва Ірина Всеволодівна	голова правління МБФ “Фонд Вільяма Дж.Клінтона” в Україні (за згодою)
Живиця Дмитро Георгійович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти
Жилка Надія Яківна	доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н.
Йорик Роман Володимирович	заступник директора проекту USAID RESPOND (за згодою)
Коломейчук Людмила Андріївна	завідувач відділенням СНІДу з палатами інтенсивної терапії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України (за згодою)
Кошикова Анна Анатоліївна	керівник аналітичного відділу, Проект ACCESS ВБО "Всеукраїнська мережа ЛЖВ"(за згодою)
Лебега Олександр Володимирович	спеціаліст з питань охорони здоров'я, Центри контролю та профілактики захворювань США (за згодою)
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Лопатіна Ярослава Володимирівна	директор медичних програм Представництва Фондації АНТИСНІД-США в Україні (за згодою)
Лукиняненко Валентина Анатоліївна	лікар-терапевт КУ «Одеський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом»
Люльчук Марія Геннадіївна	старший науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (за згодою)
Маковецька Марія Ігорівна	старший радник з питань адвокації та розбудови партнерства проекту USAID «Впровадження реформи з протидії ВІЛ-інфекції» (за згодою)
Матковський Ігор Анатолійович	головний лікар Вінницького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом
Мартиненко Олена Петрівна	завідувач амбулаторно-поліклінічним відділенням Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом
Нізова Наталія Миколаївна	директор ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України»
Соболева Ярослава Володимирівна	завідувач відділом планування та організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України»
Філіппович Сергій Анатолійович	асоційований директор з питань лікування МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні» (за згодою)
Шейкін Данило Ігорович	лікар-інфекціоніст кабінету «Довіра» Ірпінської міської лікарні
Юрченко Олександр Володимирович	головний лікар Клінічної лікарні № 5 м. Києва

## Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Ліщишина О.М.	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н, ст.н.с;
Горох Є.Л.	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Є.О.	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна О.О.	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

## Державний експертний центр МОЗ України є членом:

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації  
клінічних настанов)



## Рецензенти

Щербінська Алла Михайлівна	заступник директора з питань профілактичної роботи, досліджень та ресурсного розвитку Державної установи «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України», д.мед.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України.
----------------------------	---

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2020 рік**

## Вступ

Проблема ВІЛ-інфекції вже понад 30 років є актуальною для світової спільноти. Масштаби поширення вірусу імунодефіциту людини набули глобального характеру і постають реальною загрозою соціально-економічному розвитку більшості країн світу.

ВІЛ-інфекція досі посідає провідне місце серед проблем охорони здоров'я багатьох країн світу. Принципові відмінності цієї інфекції зумовлені надзвичайною структурою епідемічного процесу і багатофакторністю його розвитку. На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (ЮНЕЙДС) характеризують епідемічну ситуацію з ВІЛ-інфекції у світі як пандемію, що має катастрофічні демографічні наслідки.

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи. Сучасний стан розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в країні характеризується значним поширенням ВІЛ серед різних контингентів населення, передусім серед осіб, які належать до груп високого ризику інфікування ВІЛ; нерівномірним поширенням ВІЛ-інфекції за адміністративними територіями України; зміною домінантних шляхів передачі ВІЛ з парентерального на статевий; переважним ураженням осіб працездатного віку.

За період 1987-2015 рр. в Україні офіційно зареєстровано 280 358 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, зокрема 84 045 випадків захворювання в стадії СНІД та 38 457 випадків смерті від хвороб, зумовлених СНІДом. За станом на 01.01.2016 р. під медичним наглядом у закладах охорони здоров'я перебувало 126 604 громадянина України (297,2 на 100 000 населення), з них 34 016 – у стадії СНІД (79,8 на 100 000 населення).

Широкомасштабне впровадження АРТ в Україні розпочато з 2004 року. За цей час кількість осіб, які безперервно отримують АРТ, зросла до 64 828 (за станом на 01.06.16) та охоплює 50,5% усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які перебувають під медичним наглядом.

Не зважаючи на інтенсивне розширення надання АРТ в Україні, ОІ і надалі є причиною захворюваності та смертності в Україні внаслідок основних причин:

1. Більше 30% ВІЛ-позитивних осіб, виявлених за даними лабораторних досліджень, загалом по Україні і до 55% по окремих регіонах залишаються поза межами медичного спостереження.

2. Рівень охоплення АРТ тих, хто її потребує, не досягає 80%, і у 2014 р. становив тільки 50,5 % від диспансерної групи

Темпи розширення програми АРТ відстають від темпів збільшення кількості осіб, які потребують лікування (бюлетень № 43)

Зважаючи на все вказане вище, для України проблема ОІ залишається актуальною. Більшість важких ОІ діагностуються при пізньому виявленні ВІЛ-інфекції або за відсутності систематичного диспансерного спостереження за ВІЛ-інфікованим пацієнтом, відсутності адекватної медичної допомоги і підтримки. Оскільки СНІД є загрозливим для життя станом, кожний лікар, який займається лікуванням ВІЛ-інфікованих, повинен вміти діагностувати і лікувати ОІ.

За даними регіональних центрів профілактики та боротьби зі СНІДом та НДСЛ «ОХМАТДИТ», за 2015 рік ВІЛ-інфіковані пацієнти отримали 34 239 курсів профілактики та 27 245 курсів лікування опортуністичних інфекцій. Серед усіх випадків ОІ, які лікувалися протягом 2015 року, 44,59% склали орофарингеальний кандидоз; 31,65% – бактеріальні інфекції (зокрема 10,97% – бактеріальні пневмонії); 7,27% – місцеві форми інфекцій, викликаних ВПГ-1 та ВПГ-2; 3,17% – системний кандидоз; 2,81% – пневмоцистна пневмонія; 2,94% – токсоплазмоз. Профілактика ОІ була проведена у 64,4% хворих на пневмоцистну

пневмонію; 12,8% – токсоплазмоз; 9,26% – орофарингеальний кандидоз; 4,41% – нетуберкульозну мікобактеріальну інфекцію.

**Метою створення даної адаптованої клінічної настанови є:** обґрунтування ефективних технологічних підходів до надання якісної медичної допомоги з питань діагностики та лікування опортуністичних та супутніх захворювань у ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів та підлітків, допомога лікарю і пацієнту в прийнятті обґрунтованого рішення щодо вибору методу діагностики та лікування.

Настанова містить рекомендації щодо діагностики та лікування основних опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, які найчастіше зустрічаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (туберкульоз, вірусні гепатити). Настанова також включає окремі рекомендації для вагітних по кожній із нозологій. За допомогою доказової бази цієї настанови медичні працівники матимуть можливість професійно використовувати міжнародні рекомендації та найкращі світові практики щодо надання допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам з опортуністичними захворюваннями.

Основні позиції, які включені в настанову – епідеміологічна характеристика захворювання, його клінічні прояви, діагностика, первинна та вторинна профілактика, лікування, в тому числі уразі невдачі, особливості початку АРТ у пацієнтів з опортуністичним або супутнім захворюванням. Клінічні рекомендації, подані в настанові сприяють своєчасному виявленню та лікуванню опортуністичних інфекцій, що, зі свого боку впливає на якість життя та смертність ВІЛ-інфікованих осіб.

### **Синтез настанови**

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх хвороб у ВІЛ-інфікованих осіб» взято Настанови, *Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*, розроблені *Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents* «*Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*» (2014) – <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Додаткові докази включені з джерел:

1. EACS Guidelines, version 8.0, 2015 - <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.

## Головні зміни, внесені в Рекомендації

### Доповнення до Рекомендацій щодо профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків

Рекомендації щодо профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків були оприлюднені в електронній формі, в документ легко внести відповідні доповнення при оновленні рекомендацій щодо профілактики та лікування.

Редактори та експерти в кожній із областей вважають своїм обов'язком своєчасно вносити зміни в документ, оскільки багато лікарів, пацієнтів та спеціалістів покладаються на нього, як джерело важливої клінічної інформації.

Усі зміни розроблені відповідними групами спеціалістів, зазначеними в документі (публікується також і інформація стосовно складу цих груп). Запропоновані зміни перевіряються редакторами та незалежними експертами до внесення їх в документ.

Головні зміни за останні 6 місяців є такими:

#### 8 липня 2013

- 1. Цитомегаловірусна (CMV) інфекція:** В травні 2013 року в Сполучених Штатах було скасоване реєстраційне посвідчення на ганцикловір в формі внутрішньоочного імплантата. Внаслідок цього були змінені рекомендації із лікування ретиніту, асоційованого із CMV (сторінки 121-130 документа). Наведена наполеглива рекомендація до застосування в зв'язку із CMV-ретинітом антиретровірусних засобів, валганцикловіру для перорального застосування, ганцикловіру для перорального застосування або внутрішньовенного введення, фоскарнету для внутрішньовенного введення, а також (у разі певних ушкоджень) ганцикловіру в формі для внутрішньоочного введення. Ці рекомендації ґрунтуються на повній інформації, отриманій в 2013 році; в часи ефективної та надійної антиретровірусної терапії, та в період доступності валганцикловіру для перорального застосування замість ганцикловіру для перорального застосування проведено замало належних доказових досліджень результатів терапії CMV-ретиніту.
- 2. Захворювання, асоційовані із вірусом вітряної віспи:** Змінені рекомендації на сторінках 135-140 стосовно лікування пацієнтів із прогресуючим некрозом сітківки ока, оскільки в Сполучених Штатах було скасоване реєстраційне посвідчення на ганцикловір у формі внутрішньоочного імплантата з травня 2013 року. Надалі підкреслюється важливість комбінованої внутрішньовенної терапії, але рекомендоване застосування ганцикловіру не в формі внутрішньоочного імплантата, а в формі ін'єкцій в скловидне тіло ока.

## ЗМІСТ

Головні зміни, внесені в Рекомендації .....	7
Вступ .....	10
Пневмоцистна пневмонія.....	21
Токсоплазмозний енцефаліт.....	41
Криптоспоридіоз.....	57
Мікроспоридіоз.....	65
Мікобактеріальний туберкульоз – інфекція та захворювання.....	72
Дисемінована інфекція, збудником якої є комплекс бактерій <i>Mycobacterium avium</i> .....	107
Бактеріальні респіраторні захворювання.....	118
Бактеріальні кишкові інфекції.....	133
Бартонельоз.....	146
Сифіліс.....	152
Кандидоз із ураженням шкіри та слизових оболонок.....	168
Криптококоз.....	176
Гістоплазмоз.....	188
<b>Кокцидіодомікоз.....</b>	<b>196</b>
Аспергільоз .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Цитомегаловірусне захворювання .....	207
Захворювання, збудником якого є вірус простого герпесу .....	225
Захворювання, збудником якого є VZV .....	232
Захворювання, збудником яких є вірус герпесу людини (ВГЛ 8 типу).....	242
Захворювання, збудником яких є папіломавірус .....	249
Вірусний гепатит В.....	269
Вірусний гепатит С.....	288
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія/інфекція, збудником якої є вірус JC.....	303
Малярія.....	315
Захворювання, збудником якого є <i>Penicillium marneffeii</i> .....	325
Лейшманіоз .....	332
Хвороба Шагаса.....	344
Ізоспороз (цистоізоспороз).....	353
Таблиця 1. Профілактика з метою запобігання першого епізоду опортуністичної хвороби..	359
Таблиця 2. Лікування СНІД-асоційованих опортуністичних інфекцій (включає рекомендації щодо лікування гострих випадків та вторинної профілактики/ хронічної супресивної/ підтримувальної терапії).....	365
Таблиця 3. Рекомендовані дози лікарських засобів першої лінії для лікування туберкульозу у дорослих і підлітків .....	394
Таблиця 4. Показання до припинення та поновлення профілактики опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків.....	395
Таблиця 5. Значущі/Серйозні фармакокінетичні взаємодії лікарських засобів, що застосовуються для лікування або профілактики опортуністичних інфекцій .....	399



Таблиця 6. Поширені або серйозні небажані реакції, пов'язані з лікарським засобом, що використовується для профілактики або лікування опортуністичних інфекцій.....	413
Таблиця 7. Рекомендації щодо дозування лікарських засобів, що використовуються у лікуванні та профілактиці опортуністичних інфекцій, у разі необхідності коригування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю .....	418
Таблиця 8. Резюме даних доклінічних досліджень і досліджень на людині та показання щодо застосування лікарських засобів проти опортуністичних інфекцій під час вагітності .....	424
Таблиця 9. Графік імунізації у ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)-інфікованих дорослих ..	434
Додаток А. Рекомендації, що допоможуть ВІЛ-інфікованим пацієнтам уникнути зараження або інфікування опортуністичними патогенами .....	435
Додаток В. Список скорочень .....	445
Додаток С. Реєстраційні дані та розкриття фінансової інформації .....	449
Додаток D. Співавтори.....	466

## Вступ

(останні зміни внесені 17 червня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

До початку широкого впровадження високоактивної комбінованої антиретровірусної терапії (АРТ) опортуністичні інфекції (ОІ) визначались як такі, що спостерігаються частіше або мають більш важкий перебіг, внаслідок імуносупресії у ВІЛ-інфікованих осіб<sup>1,2</sup>, та були головною причиною захворюваності й скорочення тривалості життя таких пацієнтів. На початку 1990-х років застосування хіміопрофілактики, вакцинації та вдосконалення стратегій лікування ОІ забезпечило покращення якості життя та збільшення його тривалості<sup>3</sup>. Пізніше головним чинником, який забезпечив скорочення асоційованої із ОІ смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів, стало широке впровадження високоактивної АРТ<sup>3-10</sup>.

Всупереч доступності АРТ, ОІ й надалі є причиною значної захворюваності та смертності в Сполучених Штатах внаслідок трьох головних причин:

1. Приблизно 20% ВІЛ-інфікованих осіб в Сполучених Штатах не знають про наявність у них ВІЛ-інфекції<sup>11,12</sup>, а звертаються до лікаря лише після розвитку ОІ, як індикатора захворювання<sup>13</sup>;
2. Окремі особи знають про наявність ВІЛ-інфекції, але не отримують АРТ через психосоціальні або економічні чинники;
3. Деяких пацієнтів включають в програми лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, та їм призначається АРТ, але у них відсутня адекватна вірусологічна або імунологічна відповідь внаслідок нерегулярного утримання під медичним наглядом, поганої прихильності, несприятливої фармакокінетики або нез'ясованих біологічних факторів<sup>6,14,15</sup>.

Результати нещодавно проведених аналізів даних засвідчують, що хоча у 77% ВІЛ-інфікованих пацієнтів на АРТ досягається вірусна супресія, але тільки у 20-28% від загальної оціночної кількості ВІЛ-інфікованих у Сполучених Штатах досягнуто вірусологічної супресії<sup>11,16</sup>, а згідно з окремими джерелами – лише у 10%<sup>17</sup>. Таким чином, хоча кількість випадків госпіталізації та смерті завдяки АРТ істотно знизилась, ОІ й надалі є основною причиною високої захворюваності та смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів<sup>18-28</sup>. Клініцисти повинні знати оптимальні стратегії діагностики, профілактики та лікування пацієнтів із ОІ для забезпечення їм всебічної високоякісної допомоги.

Важливо розуміти, що зв'язок між ОІ та ВІЛ-інфекцією є двостороннім. ВІЛ є причиною імуносупресії, внаслідок якої у ВІЛ-інфікованих осіб розвиваються захворювання, збудниками яких є опортуністичні патогенні мікроорганізми. ОІ, як і інші супутні інфекційні захворювання, які часто спостерігаються у ВІЛ-інфікованих осіб, наприклад інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСС), можуть несприятливо впливати на перебіг ВІЛ-інфекції за рахунок незворотного збільшення вірусного навантаження<sup>29-34</sup>, що прискорює прогресування ВІЛ та збільшує ризик передачі ВІЛ<sup>35</sup>. Отже, хіміопрофілактика та вакцинація не лише зменшують захворюваність та смертність внаслідок ураження певними патогенами, але й сприяють зниженню швидкості прогресування ВІЛ. Наприклад, дані рандомізованих досліджень продемонстрували, що хіміопрофілактика триметоприм-сульфаметоксазолом зменшує асоційовану із ОІ захворюваність та забезпечує збільшення тривалості життя. Збільшення тривалості життя, ймовірно, почасти є результатом зменшення швидкості прогресування ВІЛ-інфекції<sup>36-40</sup>. Своєю чергою зменшення швидкості прогресування ВІЛ-інфекції знижує ризик подальших ОІ.

### Історія розробки рекомендацій

Опубліковані в 1989 році рекомендації щодо профілактики пневмоцистної пневмонії, асоційованої із *Pneumocystis carinii* у осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту людини, стали

першими настановами з лікування ВІЛ-інфікованих осіб, опублікованим Міністерством охорони США<sup>41</sup>. Пізніше, в 1993 році, були опубліковані рекомендації щодо профілактики захворювань, асоційованих із *Mycobacterium avium* complex (МАК)<sup>42</sup>. В 1995 ці рекомендації були доповнені: в них була включена інформація з профілактики усіх ВІЛ-асоційованих ОІ, в підготовці нового видання брало участь Американське товариство інфекціоністів (IDSA)<sup>43</sup>. Рекомендації щодо профілактики були переглянуті в 1997, 1999 та 2002 роках і публікувались у «Щотижневому бюлетені захворюваності та смертності» (MMWR)<sup>44-46</sup>, журналах *Clinical Infectious Diseases*<sup>47-49</sup>, *The Annals of Internal Medicine*<sup>50,51</sup>, *American Family Physician*<sup>52,53</sup> та *Pediatrics*<sup>54</sup>; із редакційними коментарями вони з'явилися у журналі *Асоціації американських лікарів (JAMA)*<sup>2,55</sup> та в *Topics in HIV Medicine*<sup>56</sup>.

У 2004 році Центрами із контролю та профілактики захворювань (CDC), Національними Інститутами охорони здоров'я (NIH) та Асоціацією по лікуванню ВІЛ-інфікованих (HIVMA) при Американському товаристві інфекціоністів (IDSA) було опубліковано нові настанови, до яких увійшли рекомендації із лікування ОІ у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків<sup>57</sup>. Були опубліковані сумісно розроблені рекомендації із лікування ВІЛ-інфікованих дітей<sup>58</sup>. Переглянуті рекомендації із профілактики та лікування ОІ у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків<sup>59</sup> і ВІЛ-експонованих/інфікованих дітей<sup>60</sup> опублікували в 2009 році.

Відгук на ці рекомендації (численні запити на передрук, надання Інтернет-контактів) свідчить про те, що ці документи є важливим довідниковим матеріалом для спеціалістів із лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Включення оцінки рівня доказовості кожної з рекомендацій, а також якості доказів, на яких вони ґрунтуються, дає можливість користувачам визначити відносну важливість кожної рекомендації. В поточну редакцію включені рекомендації щодо профілактики та лікування ОІ у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків. Оновлені рекомендації із ведення ВІЛ-експонованих/інфікованих дітей можна знайти за адресою: <http://www.aidsinfo.nih.gov>.

Рекомендації призначені для клініцистів, інших спеціалістів-медиків, ВІЛ-інфікованих пацієнтів, керівників програм із боротьби з ВІЛ-інфекцією в Сполучених Штатах; рекомендації для інших країн, зокрема країн, що розвиваються, можуть відрізнитись за спектром можливих ОІ, наявних діагностичних та терапевтичних ресурсів.

### **Процес розробки рекомендацій**

Рекомендації розроблені Робочою групою з опортуністичних інфекцій, при сприянні Науково-консультативної ради з питань досліджень СНІД (OARAC), Національних Інститутів охорони здоров'я (NIH). Стисло процес виглядає таким чином: відповідними агенціями (наприклад, NIH, CDC, IDSA) обрано та затверджено шість співредакторів, які зібрали робочі групи з клініцистів та науковців, експертів у лікуванні конкретних ОІ. Комітет редакторів призначив керівників робочих груп; групи переглянули дані, опубліковані в літературних джерелах у період після затвердження попередньої редакції цих рекомендацій, проаналізували ці дані протягом кількох місяців, та підготували проект нової редакції Рекомендацій. Питання, які вимагали особливої уваги, були розглянуті та обговорені комітетом редакторів та керівниками груп під час щорічної зустрічі IDSA у Ванкувері (Канада) в жовтні 2010 року. Надалі рекомендації було надано на розгляд захисникам прав пацієнтів, спеціалістам із первинної медичної допомоги, експертам у галузі лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів. В кінцевому документі відображені зміни, запропоновані комітетом редакторів, радою з питань досліджень СНІД (OAR), експертами CDC, IDSA та Асоціацією з лікування ВІЛ-інфікованих, отримані до затвердження документа та його публікації на інтернет-сайті AIDSinfo. Імена та дані про авторів, а також декларації фінансової незацікавленості подані в розділах «Перелік авторів»

та «Декларації фінансової незацікавленості» (Додаток В). Імена захисників прав пацієнтів та спеціалістів із первинної медичної допомоги, які здійснили перевірку документа, зазначені в розділі «Співавтори» (Додаток Г).

### Процес розробки рекомендацій

Тема	Коментар
<b>Завдання рекомендацій</b>	Надання спеціалістам із лікування ВІЛ-інфікованих осіб рекомендацій щодо оптимальної профілактики та лікування опортуністичних інфекцій (ОІ), асоційованих із ВІЛ, у дорослих та підлітків у Сполучених Штатах.
<b>Члени комітету</b>	До складу комітету входять шість редакторів, які представляють Національні Інститути охорони здоров'я (NIH), Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC), та Асоціацію з лікування ВІЛ-інфікованих при Американському товаристві інфекціоністів (HIVMA/IDSA), а також понад 100 членів – досвідчені спеціалісти у галузі клінічної допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам, лікуванні інфекційних захворювань та наукових досліджень. Редактори призначаються відповідними агенціями або організаціями. Члени комітетів обираються в державних службах, медичних товариствах та органах охорони здоров'я редакторами та розподіляються до робочих груп із підготовки одного або більше розділів рекомендацій, з огляду на експертний досвід в певній галузі. Кожну робочу групу очолює один із членів комітету, обраний співголовами. Члени комітету обираються на 4-річний термін із можливістю подовження повноважень. Для врахування усіх рекомендацій редакторами комітету також обрають членів із групи дорослих осіб, що живуть із ВІЛ-інфекцією, та серед захисників прав ВІЛ-інфікованих осіб. Перелік дійсних членів комітету, захисників прав пацієнтів та спеціалістів із первинної медичної допомоги, які здійснювали перевірку документа, подані, відповідно, в <u>Додатках В та Г</u> .
<b>Декларації про фінансову незацікавленість та відсутність конфлікту інтересів</b>	Усі члени комітету щорічно надають декларацію про фінансову незацікавленість, у якій мають бути зазначені усі зв'язки із виробниками лікарських засобів, вакцин, засобів медичного призначення або діагностичного обладнання, призначених для лікування ОІ, асоційованих із ВІЛ. Перелік цих декларацій та їхніх оновлень поданий у <u>Додатку В</u> . Редактори панелі перевіряють усі вказані зв'язки для виявлення можливого конфлікту інтересів та визначення відповідних заходів; потреба у відстороненні виявлена не була. Конфлікт інтересів визначається як пряма фінансова зацікавленість у поширенні продукту, вказаного у розділі рекомендацій, над яким працює відповідний член комітету. Фінансовою зацікавленістю є безпосереднє отримання членом комітету платежів, винагород, сплат за консультації, гонорарів, зарплатні, грантів, відшкодувань витрат на подорожі, або подарунків від організації, яка має комерційну зацікавленість у продукті. Як фінансова зацікавленість класифікується також безпосереднє отримання виплат за членство в консультаційних радах, комітетах із моніторингу безпеки даних або бюро доповідачів. Компенсації та виплати, отримані від університету або організації, співробітником якого/якої є член комітету (наприклад, гранти, фінансування досліджень) не класифікується як конфлікт інтересів.

<b>Користувачі рекомендацій</b>	Спеціалісти із лікування ВІЛ-інфікованих осіб
<b>Розробник</b>	Комітет із розробки Рекомендацій щодо профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків – робоча група Науково-консультативної ради з питань досліджень СНІД (OARAC)
<b>Джерело фінансування</b>	Рада з питань досліджень СНІД (OAR), NIH
<b>Збір даних</b>	Подані в документі рекомендації, як правило, базуються на даних досліджень, опублікованих у рецензованих наукових журналах. В окремих випадках, зокрема, коли нова інформація може впливати на безпеку пацієнтів, , при перегляді рекомендацій у ролі свідчень можливе використання неопублікованих даних, представлених на провідних конференціях, або інформація, підготовлена Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (наприклад, попередження про особливості застосування). На членів комітету кожної робочої групи покладена відповідальність за проведення систематичного та всебічного огляду даних, зазначених у літературних джерелах, за поновлення інформації в оглядах, а також за розгляд групою усіх відповідних літературних джерел.
<b>Метод збору даних та підготовки рекомендацій</b>	Кожний розділ рекомендацій розробляється робочою групою, до складу якої входять члени комітету, експерти у відповідній галузі. Члени робочих груп збирають усі наявні дані. Рекомендації перевіряються та оновлюються кожною робочою групою після оцінки якості та ваги наявних та нових даних. Якість даних, що розглядаються, визначається без обмеження зазначеним, з огляду на тип дослідження (наприклад, дослідження серії випадків, проспективне когортне, рандомізоване контрольоване дослідження тощо), якості та прийнятності методів, кількості включених пацієнтів та величини ефекту. Кожну зміну до рекомендацій перевіряють захисники прав пацієнтів та спеціалісти з первинної медичної допомоги з експертним досвідом у лікуванні ВІЛ-інфікованих, щоб визначити належність урахування культурних цінностей та практичної доцільності. Насамкінець, усі матеріали перевірялись редакторами, співробітниками OAR, експертами CDC та HIVMA/IDSA до остаточного затвердження та публікації.
<b>Оцінка ваги рекомендацій</b>	Вага рекомендацій визначається за новою редакцією попередніх систем оцінки (дивись нижче розділи «Як користуватись інформацією, поданою в документі» та «Система оцінки рекомендацій із профілактики та лікування»), за потреби дані та висновок робочої групи коментують. Усі пропозиції обговорюються на телеконференціях та електронною поштою, оцінюються редакторами комітету та розглядаються співробітниками OAR, експертами CDC та HIVMA/IDSA до затвердження в ролі офіційних рекомендацій.
<b>Інші рекомендації</b>	Подано рекомендації щодо профілактики та лікування ОІ у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків. Подібні рекомендації для ВІЛ-експонованих/інфікованих дітей подані в іншому документі. Ці рекомендації також містяться на інтернет-сайті AIDSinfo

	( <a href="http://www.aidsinfo.nih.gov">http://www.aidsinfo.nih.gov</a> ).
<b>План оновлення рекомендацій</b>	Члени кожної робочої групи та редактори принаймні раз у 6 місяців на телеконференції обговорюють дані, на яких можуть ґрунтуватися зміни до рекомендацій. Підґрунтям для внесення змін може бути реєстрація нових лікарських засобів, вакцин, засобів медичного призначення або діагностичного обладнання, поява нової інформації щодо показань або режиму застосування, нових даних із безпеки чи ефективності, або нової інформації, важливої для профілактики та лікування ОІ, асоційованих із ВІЛ. Зміни, важливі для безпеки пацієнтів або лікування, про які слід повідомити негайно, можуть бути тимчасово розміщені на інтернет-сайті AIDSinfo ( <a href="http://www.aidsinfo.nih.gov">http://www.aidsinfo.nih.gov</a> ).
<b>Публічне обговорення</b>	Після розміщення оновленої інформації на інтернет-сайті AIDSinfo надається 2-тижневий період публічного обговорення. Отримані коментарі розглядають, рішення щодо доцільності їх включення ґрунтується на висновках відповідних робочих груп та редакторів. Громадськість і надалі може надсилати коментарі до комітету за адресою <a href="mailto:contactus@aidinfo.nih.gov">contactus@aidinfo.nih.gov</a>

### **Головні зміни, внесені в рекомендації**

Головні зміни, включені в документ, містять:

- 1) Включена нова інформація стосовно початку АРТ у зв'язку із гострою ОІ, в тому числі туберкульозом;
- 2) Включена нова інформація стосовно початку терапії в зв'язку із гепатитом В та гепатитом С, а також рекомендованих лікарських засобів;
- 3) Включена нова інформація стосовно взаємодії лікарських засобів, рекомендованих у зв'язку із ОІ та ВІЛ;
- 4) Включена нова інформація стосовно зміни системи оцінки сили кожної рекомендації та якості доказових свідчень, на яких ґрунтується рекомендація (дивись розділ «Система оцінки рекомендацій із профілактики та лікування»)
- 5) Включені специфічні рекомендації із профілактики та лікування захворювань, збудниками яких є певні патогени, в зручній табличній формі наприкінці кожного розділу, на додаток до підсумкових таблиць, поданих у кінці документа.

### **Як користуватись поданою в документі документацією**

Рекомендації, подані в документі, стосуються:

- 1) Профілактики зараження опортуністичними патогенами;
- 2) Профілактики захворювань;
- 3) Припинення первинної профілактики після відновлення імунітету;
- 4) Лікування захворювань;
- 5) Початку АРТ у зв'язку із гострим ОІ;
- 6) Моніторингу побічних явищ (зокрема запальний синдром відновлення імунної системи (СВІС));
- 7) Лікування вразі невдачі терапії;
- 8) Профілактики рецидиву захворювання («вторинна профілактика» або постійна

- підтримувальна терапія);
- 9) Припинення вторинної профілактики після відновлення імунітету;
  - 10) Особливості лікування під час вагітності.

Рекомендації оцінюються за переглянутою редакцією попередньої системи оцінки (дивись нижче «Система оцінки рекомендацій із профілактики та лікування»), за потреби наводять роз'яснення щодо даних та оцінки робочої групи. За цією системою літерами А, В або С позначена вагомість рекомендованого профілактичного або терапевтичного заходу, а римськими цифрами I, II або III зазначений рівень доказовості свідчень, на яких ґрунтується рекомендація. За відсутності даних стосовно профілактики або лікування ОІ, отриманих шляхом досліджень із включенням ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але при наявності даних, які ґрунтуються на інформації про ефективне лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, на яких можуть ґрунтуватися рекомендації із лікування таких пацієнтів, цим даним присвоюється оцінка II або III, а рекомендації – А, В або С, залежно від вагомості рекомендації.

### Система оцінки рекомендацій із профілактики та лікування

Сила рекомендації	Якість даних, на яких ґрунтується рекомендація
<b>A:</b> Сильна рекомендація <b>B:</b> Рекомендація помірної сили <b>C:</b> Умовна рекомендація	<b>I:</b> Дані одного або більше рандомізованих досліджень, зазначені критерії ефективності та/або валідовані результати лабораторних аналізів <b>II:</b> Дані одного або більше належним чином спланованого дослідження, проведеного без рандомізації, або когортних досліджень за результатами довготривалих спостережень <b>III:</b> Експертний висновок

Документ також містить таблиці в кожному з розділів, із переліком рекомендованих заходів для профілактики та лікування відповідного ОІ; а також вісім підсумкових таблиць наприкінці документа (Таблиці 1–8); малюнок, на якому проілюстровані рекомендації із вакцинації; додаток, у якому підсумовуються рекомендації стосовно профілактики зараження опортуністичними патогенами, зокрема профілактики зараження інфекціями, які передаються статевим шляхом (ПІСШ) (Додаток А).

### Особливі рекомендації під час вагітності

Масштабні дослідження, для визначення епідеміологічних характеристик та маніфестацій ОІ у ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності не проводились. Відсутні дані, які підтверджують, що спектр ОІ у жінок під час вагітності відрізняється порівняно з не вагітними жінками із порівняним рівнем CD4+.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть ускладнювати виявлення ОІ та лікування, внаслідок змін фармакокінетичних характеристик, що впливає на вибір оптимального режиму дозування лікарських засобів, призначених для профілактики або лікування ОІ. Слід врахувати такі чинники<sup>61</sup>:

- Збільшення серцевого викиду на 30-50%, при супутньому збільшенні швидкості гломерулярної фільтрації та ниркового кліренсу;

- Збільшення об'єму плазми на 45-50% при збільшенні еритроцитів лише на 20-30%, наслідком чого є анемія розведення;
- Збільшення об'єму вдиху та легеневого об'єму крові, можливим наслідком чого є збільшення абсорбції лікарських засобів в аерозольній формі. Збільшення об'єму вдиху на 30-40% слід враховувати у разі потреби штучної вентиляції легенів;
- Здатність лікарських засобів проникати через плацентарний бар'єр, збільшений нирковий кліренс, зміна показників абсорбції в шлунково-кишковому тракті, метаболічне перетворення речовини в організмі плода, що може впливати на рівень концентрації речовини в організмі матері;
- Наявні дані щодо фармакокінетичних характеристик є обмеженими; лікарські засоби слід призначати дозами, рекомендованими для дорослих, із урахуванням поточної маси тіла пацієнта, за можливості слід здійснювати моніторинг рівня концентрації речовини, та розглядати доцільність потреби збільшення дози у разі прогнозованої відсутності відповіді.

Неінвазивні рентгенологічні обстеження, зокрема такі, під час яких пацієнт підлягає опроміненню, є важливою частиною діагностики ОІ. Ризик для плода не збільшується при сукупній дозі опромінення нижче  $5 \text{ рад}$ ; при більшості обстежень опромінення плода не досягає дозволеної межі в  $5 \text{ рад}$ . Головними ризиками, асоційованими із отриманням вагітною високих доз опромінення, є затримка розвитку плода, мікроцефалія, вади розвитку плода. Найбільш уразливим плід є в період з 8 до 15 тижня вагітності, мінімальний ризик – до 8 тижня та після 25 тижня. Межа опромінення, наслідком якого є можлива затримка розумового розвитку, становить  $20\text{-}40 \text{ рад}$ , ризик більш серйозної затримки зростає зі збільшенням дози опромінення. Для дитини ризик канцерогенезу може збільшуватись приблизно на 1 випадок з 1000 або менше на кожний  $\text{рад}$  внутрішньоутробного опромінення<sup>62</sup>. Таким чином вагітність не є перешкодою для належних діагностичних обстежень при підозрі на ОІ<sup>63</sup>. За можливості необхідний екрануючий захист живота для обмеження опромінення плоду. Досвід обстежень методом магнітного резонансу (МРТ) під час вагітності є обмеженим, інформація щодо несприятливого впливу на плід відсутня<sup>64</sup>.

Інші процедури, необхідні для діагностики підозрюваної ОІ, мають проводитись під час вагітності за протоколом, передбаченим для дорослих пацієнтів. Вагітним жінкам віком  $> 20$  років під час обстеження не слід лежати горілиць, під правий бік слід підкладати валик, щоби змістити матку від великих судин і з метою попередити гіпотензію. Слід контролювати рівень насиченості киснем, якщо вагітна жінка знаходиться в положенні, в якому можливе порушення вентиляції легенів або кровообігу.

В Сполучених Штатах вагітність є показанням до початку антиретровірусної терапії, якщо ВІЛ-інфікована жінка таку терапію ще не отримує. Рішення стосовно відкладення терапії, в зв'язку із наявною ОІ або ОІ в анамнезі, приймається так само, як і для інших дорослих пацієнтів, із урахуванням консультації із гінекологом щодо факторів, обумовлених індивідуальною вагітністю.

Враховуючи прийом у період після першого триместру вагітності лікарських засобів із невизначеним тератогенним впливом, між ними і багатьох протимікробних засобів, рекомендованих в цьому документі, , необхідне проведення ультразвукового обстеження через кожні 4-6 тижнів під час третього триместру вагітності, для перевірки розвитку плода та об'єму навколоплідних вод, а також додаткове обстеження перед пологами в разі виявлення затримки розвитку або зменшення кількості навколоплідних вод.

**Коментар робочої групи:** не можна погодитись із твердженням, що період до 8 тижня вагітності є мінімальним для ризику ураження плода опроміненням при рентгенологічному



обстеженні, оскільки саме в першому триместрі від самого початку вагітності здійснюється органогенез плода. Тим паче, далі у тексті вказано, що рентгенологічне обстеження не є специфічним для діагностики багатьох опортуністичних хвороб. Тому для вагітних необхідно застосовувати інші методи обстеження.

Згідно чинного на момент написання клінічної настанови наказу МОЗ України від 04.06.2007 N 294 «Про затвердження Державних санітарних правил і норм "Гігієнічні вимоги до влаштування та експлуатації рентгенівських кабінетів і проведення рентгенологічних процедур"», вимірювання дози здійснюється у зівертах (Зв). 1 рад = 0.01 зіверт.

### Літературні джерела:

1. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: introduction. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. Clin Infect Dis. Aug 1995;21 Suppl 1:S1-11. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547495>.
2. Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, Holmes KK. Reducing the impact of opportunistic infections in patients with HIV infection. New guidelines. JAMA. Jul 26 1995;274(4):347-348. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609267>.
3. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. J Infect Dis. Jul 1 2006;194(1):11-19. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741877>.
4. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. Mar 26 1998;338(13):853-860. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9516219>.
5. Detels R, Munoz A, McFarlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. JAMA. Nov 4 1998;280(17):1497-1503. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809730>.
6. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. MMWR. CDC surveillance summaries: Morbidity and mortality weekly report. CDC surveillance summaries / Centers for Disease Control. Apr 16 1999;48(2):1-22. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412613>.
7. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet. Nov 28 1998;352(9142):1725-1730. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848347>.
8. McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. AIDS. Sep 10 1999;13(13):1687-1695. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509570>.
9. Miller V, Mocroft A, Reiss P, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/10/2016 Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents A-7 disease progression: results from the EuroSIDA study. Ann Intern Med. Apr 6 1999;130(7):570-577. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10189326>.
10. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM, National HIVSC. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. J Acquir Immune Defic Syndr. Apr 1 2002;29(4):388-395. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917244>.
11. Centers for Disease C, Prevention. Vital signs: HIV prevention through care and treatment—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Dec 2 2011;60(47):1618-1623. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129997>.
12. Campsmith ML, Rhodes PH, Hall HI, Green TA. Undiagnosed HIV prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006. J Acquir Immune Defic Syndr. Apr 2010;53(5):619-624. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838124>.
13. Seal PS, Jackson DA, Chamot E, et al. Temporal trends in presentation for outpatient HIV medical care 2000-2010: implications for short-term mortality. J Gen Intern Med. Jul 2011;26(7):745-750. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465301>.
14. Perbost I, Malafronte B, Pradier C, et al. In the era of highly active antiretroviral therapy, why are HIV-infected patients still admitted to hospital for an inaugural opportunistic infection? HIV Med. Jul 2005;6(4):232-239. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16011527>.
15. Palacios R, Hidalgo A, Reina C, de la Torre M, Marquez M, Santos J. Effect of antiretroviral therapy on admissions of HIV-infected patients to an intensive care unit. HIV Med. Apr 2006;7(3):193-196. Available at

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16494634>.
16. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2011;52(6):793-800. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367734>.
  17. Greenberg AE, Hader SL, Masur H, Young AT, Skillicorn J, Dieffenbach CW. Fighting HIV/AIDS in Washington, D.C. *Health affairs*. Nov-Dec 2009;28(6):1677-1687. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887408>.
  18. Gebo KA, Fleishman JA, Reilly ED, Moore RD, Network HIVR. High rates of primary Mycobacterium avium complex and Pneumocystis jiroveci prophylaxis in the United States. *Medical care*. Sep 2005;43(9 Suppl):III23-30. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116306>.
  19. Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(6-7):482-487. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16089023>.
  20. Teshale EH, Hanson DL, Wolfe MI, et al. Reasons for lack of appropriate receipt of primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis among HIV-infected persons receiving treatment in the United States: 1994-2003. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2007;44(6):879-883. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17304464>.
  21. Gebo KA, Fleishman JA, Moore RD. Hospitalizations for metabolic conditions, opportunistic infections, and injection drug use among HIV patients: trends between 1996 and 2000 in 12 states. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Dec 15 2005;40(5):609-616. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284539>.
  22. Betz ME, Gebo KA, Barber E, et al. Patterns of diagnoses in hospital admissions in a multistate cohort of HIV-positive adults in 2001. *Medical care*. Sep 2005;43(9 Suppl):III3-14. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116304>.
  23. Moorman AC, Buchacz K, Richardson JT, et al. Temporal trends in hospitalizations and hospital-associated diagnoses in the HIV Outpatient Study (HOPS) 1994-2002. In: XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0071.
  24. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis*. Oct 1 2002;186(7):1023-1027. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232845>.
  25. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Sep 2006;43(1):27-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16878047>.
  26. Smit C, Geskus R, Walker S, et al. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS*. Mar 21 2006;20(5):741-749. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514305>. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/10/2016 Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents A-8
  27. Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, et al. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS*. Jul 11 2008;22(11):1345-1354. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580614>.
  28. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. Jun 19 2010;24(10):1549-1559. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>.
  29. Lawn SD, Butera ST, Folks TM. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev*. Oct 2001;14(4):753-777, table of contents. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585784>.
  30. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clinical and experimental immunology*. Feb 2001;123(2):233-238. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207653>.
  31. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, et al. The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. *Sexually transmitted infections*. Oct 2005;81(5):380-385. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199736>.
  32. Bentwich Z. Concurrent infections that rise the HIV viral load. *Journal of HIV Therapy*. Aug 2003;8(3):72-75. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12951545>.
  33. Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet*. Jan 15-21 2005;365(9455):233-240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652606>.
  34. Abu-Raddad LJ, Patnaik P, Kublin JG. Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in subSaharan Africa. *Science*. Dec 8 2006;314(5805):1603-1606. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158329>.

35. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* Mar 30 2000;342(13):921-929. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738050>.
36. DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS research and human retroviruses.* Jan 20 2002;18(2):89-94. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839141>.
37. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet.* May 1 1999;353(9163):1469-1475. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232312>.
38. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med.* Sep 18 1997;337(12):801-808. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9295239>.
39. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet.* May 1 1999;353(9163):1463- 1468. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232311>.
40. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* Nov 20-26 2004;364(9448):1865-1871. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15555666>.
41. Centers for Disease C. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Jun 16 1989;38 Suppl 5(Suppl 5):1-9. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2524643>.
42. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. *N Engl J Med.* Sep 16 1993;329(12):898-904. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395019>.
43. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. *MMWR Recomm Rep.* Jul 14 1995;44(RR-8):1-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7565547>. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/10/2016  
Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents A-9
44. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *MMWR Recomm Rep.* Jun 27 1997;46(RR-12):1-46. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9214702>.
45. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *MMWR Recomm Rep.* Aug 20 1999;48(RR-10):1-59, 61-56. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499670>.
46. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, Usphs, Infectious Disease Society of A. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* Jun 14 2002;51(RR-8):1-52. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081007>.
47. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: disease-specific recommendations. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *Clin Infect Dis.* Aug 1995;21 Suppl 1:S32-43. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547510>.
48. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: disease-specific recommendations. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. US Public Health Services/Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* Oct 1997;25 Suppl 3:S313-335. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9356832>.
49. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* Apr 2000;30 Suppl 1:S29-65. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770913>.
50. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. *Ann Intern Med.* Feb 1 1996;124(3):349-368. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554235>.

51. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med.* Nov 15 1997;127(10):922-946. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9382373>.
52. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV: Part I. Prevention of exposure. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. *American family physician.* Sep 1 1997;56(3):823-834. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301575>.
53. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV: part I. Prevention of exposure. *American family physician.* Jan 1 2000;61(1):163-174. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643957>.
54. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection and 1997 USPHS/IDSA report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics.* Oct 1998;102(4 Pt 2):999-1085. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826994>.
55. Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, Holmes KK. Preventing opportunistic infections in persons infected with HIV: 1997 guidelines. *JAMA.* Jul 23-30 1997;278(4):337-338. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228443>.
56. Brooks JT, Kaplan JE, Masur H. What's new in the 2009 US guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among adults and adolescents with HIV? *Top HIV Med.* Jul-Aug 2009;17(3):109-114. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675369>.
57. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* Dec 17 2004;53(RR-15):1-112. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841069>.
58. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* Dec 3 2004;53(RR-14):1-92. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1557752>.
59. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/10/2016 Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents A-10 Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* Apr 10 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE201-204. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357635>.
60. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* Sep 4 2009;58(RR-11):1-166. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730409>.
61. Cruickshank DP, Wigton TR, Hays PM. Maternal physiology in pregnancy. In: Gabbe SG, Neibyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* New York, NY: Churchill Livingstone, 1996.
62. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol.* Sep 2004;104(3):647-651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15339791>.
63. Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *American family physician.* Apr 1 1999;59(7):1813-1818, 1820. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208701>.
64. Adelstein SJ. Administered radionuclides in pregnancy. *Teratology.* Apr 1999;59(4):236-239. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331526>.

## Пневмоцистна пневмонія

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Збудником пневмоцистної пневмонії (ПП) є *Pneumocystis jirovecii*, повсюдно поширений мікроорганізм, віднесений до грибів, але з певними біологічними ознаками найпростіших одноклітинних. Була змінена таксономічна класифікація: термін *Pneumocystis carinii* наразі стосується мікроорганізмів, які уражають лише щурів, а термін *P. jirovecii* стосується окремого виду, який уражає людину. Скорочення ПП дотепер використовується для позначення пневмонії, збудником якої є мікроорганізми *Pneumocystis*. Початкове інфікування *P. jirovecii*, як правило, відбувається в дитинстві; у двох третин здорових дітей наявні антитіла до *P. jirovecii* вже в 2-4 роки<sup>1</sup>.

Дослідження на гризунах та ряд випадків у пацієнтів із імунodefіцитом свідчать про те, що поширення *Pneumocystis* відбувається повітряним шляхом. Захворювання, ймовірно, починається з нового інфікування або активації латентної інфекції<sup>2-11</sup>. До широкого поширення профілактики ПП та антиретровірусної терапії (АРТ), ПП спостерігалась у від 70% до 80% пацієнтів, хворих на СНІД<sup>12</sup>. При проведенні лікування ПП асоціюється із 20-40% смертністю пацієнтів із важкою імуносупресією. Приблизно 90% випадків ПП спостерігається у пацієнтів із кількістю CD4 Т-лімфоцитів < 200 клітин/мм<sup>3</sup>. Іншими факторами, асоційованими зі зростанням ризику ПП, є відсотковий вміст CD4 клітин < 14%, наявність епізодів ПП в анамнезі, кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, рецидивна бактеріальна пневмонія, незрозуміле зниження маси тіла, високий рівень ВІЛ РНК в плазмі крові<sup>13,14</sup>.

Частота випадків ПП істотно зменшилась після широкого впровадження профілактики ПП та АРТ; поточні дані свідчать про те, що частота випадків у пацієнтів, хворих на СНІД, в країнах Західної Європи та Сполучених Штатів, становить < 1 на 100 пацієнто-років<sup>15</sup>. Більшість таких випадків спостерігається у пацієнтів, які не знають про наявність ВІЛ-інфекції, або не отримують постійної медичної допомоги в зв'язку із ВІЛ<sup>16</sup>, а також із важкою імуносупресією (кількість CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup>)<sup>17</sup>.

### Клінічні прояви

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастішими проявами ПП є підгостра прогресуюча задишка, лихоманка, непродуктивний кашель, відчуття дискомфорту в грудях, а інтенсивність симптомів зростає протягом днів або тижнів. Фульмінантна пневмонія характерна для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, спостерігається рідше<sup>18,19</sup>.

При захворюванні середнього ступеня важкості обстеження, як правило, проводиться в стані спокою. При фізичному навантаженні можуть спостерігатись такі ознаки, як збільшення частоти дихання, тахікардія, розсіяні (целофанові) хрипи<sup>19</sup>. Частою супутньою інфекцією є кандидоз слизової оболонки ротової порожнини. Лихоманка спостерігається в більшості випадків та може бути основним симптомом у деяких пацієнтів. Позалегеневі форми спостерігаються рідко, але можливе ураження будь-якого органа. Асоціюється із профілактичним застосуванням пентамідину в аерозольній формі<sup>20</sup>.

Інтенсивність гіпоксемії, найбільш характерного порушення, що виявляється за результатами лабораторного обстеження, варіює від низької (при кімнатній температурі насичення киснем артеріальної крові  $[pO_2] \geq 70$  мм рт.ст. або різниця альвеолярного-артеріального  $O_2$   $[A-a] DO_2 < 35$  мм рт.ст.), до середньої ( $[A-a] DO_2 \geq 35$  та  $< 45$  мм рт.ст.) і до високої ( $[A-a] DO_2 \geq 45$  мм рт.ст.). Зниження сатурації киснем при фізичному навантаженні часто не відповідає показникам норми, але не є специфічним<sup>21</sup>. Підвищення рівня лактатдегідрогенази

до > 500 мг/дл також часто спостерігається, але теж не є специфічним<sup>22</sup>. За результатами рентгенологічного обстеження грудної клітини типово виявляють розсіяні, двосторонні, симетричні прикореневі інфільтрати, які розширюються від коренів до периферії в формі метелика<sup>19</sup>; проте на ранніх стадіях захворювання результати рентгенографії можуть свідчити про відсутність патології<sup>23</sup>. Можливі й атипові рентгенологічні прояви, як наприклад вузли, пухирці та кісти, асиметричне ураження з локалізацією у верхніх долях, можливий пневмоторакс. Спонтанний пневмоторакс у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є підставою для підозри ПП<sup>24,25</sup>. Кавітація, внутрішньогрудна аденопатія та плевральний випіт, за відсутності легеневої інфекції або злоякісних пухлин, спостерігаються рідко, їх наявність може свідчити про інший діагноз. Приблизно у 13-18% пацієнтів із підтвердженим діагнозом ПП наявна і додаткова супутня причина порушення легеневої функції, наприклад туберкульоз (ТБ), саркома Капоші (СК) або бактеріальна пневмонія<sup>26,27</sup>.

Виявлення розсіяних затемнень, по типу матового скла, за результатами тонкошарової комп'ютерної томографії (КТ)<sup>28,29</sup> збільшує імовірність того, що діагностичне обстеження, наприклад бронхоскопія, підтвердить наявність ПП у пацієнтів із слабкими або помірними симптомами та нормальною рентгенограмою. Отже проведення обстеження може бути корисним як допоміжний діагностичний захід.

### Діагностика

Оскільки клінічні прояви, результати аналізу крові та рентгенографії не є специфічними лише для ПП, а також, враховуючи відсутність стандартної методики культивування мікроорганізмів, для підтвердження діагнозу необхідним є гістологічне або цитологічне підтвердження їхньої наявності в тканинах, промивній рідині бронхів або в індукованому мокротинні<sup>18,26,27,30</sup>. Обстеження зразків мокротиння, яке відходить спонтанно, є недостатньо чутливими, його не слід використовувати для лабораторної діагностики ПП. Барвник Гімза, Райта та Дифф-Квік забезпечують можливість виявити цисти та трофічні форми, але не забарвлюють стінки цист; метенамін срібний Гоморі, барвник Грам-Вейгерта, крезиловий фіолетовий та толуїдиновий синій стінки цист забарвлюють. В деяких лабораторіях надають перевагу прямому імунофлуоресцентному методу. Попередні дослідження свідчать, що результати забарвлення зразків із дихальних шляхів, отриманих різними методами, забезпечують достатню діагностичну чутливість: індукованого мокротиння – від 50% до 90% (чутливість залежить від кількості збудника та якості зразка, натомість специфічність залежить від досвіду мікробіолога або гістолога), зразків промивної рідини бронхів – від 90% до 99%, трансbronхіальної біопсії – від 95% до 100%, та відкритої біопсії легенів – від 95% до 100%.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – перспективний метод<sup>31</sup>. Чутливість ПЛР при дослідженні зразків промивної рідини бронхів є високою; здатність ПЛР відрізнити колонізацію від активного захворювання є менш очевидною<sup>31-34</sup>. У пацієнтів із ПП можливе підвищення вмісту 1,3 β-D-глюкану (компонент стінок грибових клітин), але чутливість та специфічність аналізу створюють труднощі для селективного визначення діагнозу ПП<sup>35,36</sup>. До того ж збільшення вмісту 1,3 β-D-глюкану можливе і при інших захворюваннях, збудниками яких є грибові інфекції.

Оскільки ряд захворювань супроводжується однаковими клінічними проявами, слід проводити селективну діагностику ПП, а не покладатись на попередній діагноз, зокрема при перебігу середньої важкості та важкому. Лікування слід починати до встановлення діагнозу, враховуючи, що мікроорганізми в клінічних зразках зберігаються протягом днів та навіть тижнів після початку ефективної терапії<sup>30</sup>.

### Запобігання зараженню

В повітрі біля пацієнтів із ПП *Pneumocystis* містяться у великій кількості<sup>37</sup>. Є документально підтверджені свідчення множинних спалахів захворювання у пацієнтів після трансплантації нирки, збудником якого щоразу був один штам *Pneumocystis*<sup>5-11,38</sup>. Хоча така інформація свідчить про користь ізоляції пацієнтів із групи високого ризику без ПП від пацієнтів із підтвердженою ПП інфекцією, щоб рекомендувати подібну ізоляцію як стандартний профілактичний захід бракує даних. (СШ).

## Профілактика захворювання

### Показання для первинної профілактики

ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам, зокрема і вагітним жінкам, а також пацієнтам, які отримують АРТ, слід призначати хіміопрофілактику ПП, якщо вміст CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (AI), або в анамнезі наявний кандидоз ротової порожнини (AII)<sup>12,13,39</sup>. Особам із долею CD4 клітин < 14% або із наявністю одного із СНІД-індикаторних захворювань, за відсутності інших критеріїв, також показана профілактика (BII)<sup>12,13,39</sup>. Якщо існує можливість часто (принаймні раз на 3 місяці) визначати вміст CD4 клітин, профілактику слід починати при вмісті CD4 клітин на рівні 200-250 клітин/мм<sup>3</sup> (BII)<sup>13</sup>. Пацієнти, які отримують піриметамін-сульфадіазин для лікування або профілактики токсоплазмозу, не потребують додаткової профілактики ПП (AII)<sup>40</sup>.

Рекомендованим препаратом для профілактики є триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) (AI)<sup>39,41-43</sup>. Рекомендований режим – щоденний прийом однієї таблетки, що містить подвійну разову дозу (AI), проте щоденний прийом однієї таблетки, що містить одну разову дозу<sup>43</sup>, є не менш ефективним і краще переноситься, ніж прийом таблеток із подвійною дозою (AI). Ефективною є також схема прийому однієї таблетки, що містить одну разову дозу, тричі на тиждень (BI)<sup>44</sup>. TMP-SMX при схемі прийому одна таблетка, що містить подвійну разову дозу, також на добу забезпечує захист від токсоплазмозу<sup>45</sup> та багатьох бактеріальних інфекцій дихальних шляхів<sup>41,46</sup>. Не виключено, що менші дози TMP-SMX також забезпечують захист від таких інфекцій. В разі виникнення побічних реакцій, які не загрожують життю, хіміопрофілактику, якщо вона є клінічно доцільною, слід продовжувати. У разі тимчасової відміни TMP-SMX у зв'язку із помірними побічними реакціями, профілактику слід поновити одразу після зникнення проявів побічної реакції (AII). Терапію слід відмінити (без повторного призначення препарату), якщо побічні реакції загрожують життю, зокрема при підозрі або підтвердженню синдрому Стівенса-Джонсона, токсичному епідермальному некролізі (ТЕН) (AIII).

Ризик повторення побічних явищ, зокрема лихоманки та висипів, при відновленні прийому препарату можна знизити, якщо збільшувати дозу поступово (десенсибілізація), згідно із опублікованими режимами (BI)<sup>47,48</sup>, чи при призначенні TMP-SMX меншою дозою або з більшими інтервалами (СШ). Продемонстровано, що таке відновлення терапії є прийнятним для 70% пацієнтів<sup>46</sup>.

Пацієнтам, для яких призначення TMP-SMX є неможливим, рекомендовані такі профілактичні схеми: дапсон (BI)<sup>41</sup>, дапсон в комбінації з піриметаміном та лейковорином (BI)<sup>49-51</sup>, пентамідин в аерозольній формі, через розпилювач Респіргард II (BI)<sup>42</sup>, та атоваквон (BI)<sup>42</sup>. Атоваквон є таким же ефективним, як пентамідин в аерозольній формі<sup>52</sup>, або дапсон<sup>53</sup>, але він значно дорожчий. Для серопозитивних до *Toxoplasma gondii* пацієнтів, які не переносять TMP-SMX, для профілактики ПП та токсоплазмозу можливе призначення дапсону в комбінації з піриметаміном та лейковорином (BI)<sup>49-51</sup>, чи атоваквону, ізольовано або в комбінації із піриметаміном та лейковорином (СШ).

Пероральний прийом піриметаміну в комбінації із сульфадоксином також ефективний для

профілактики ПП<sup>54-56</sup>. Втім, така комбінація асоціюється із більшим ризиком важких шкірних реакцій, поміж ними і синдрому Стівенса-Джонсона<sup>57</sup>, до того ж, внаслідок тривалого періоду напіввиведення піриметаміну та сульфадоксину, ці речовини ще довго не виводяться із організму після припинення прийому. Оскільки TMP-SMX є безпечнішим, широкодоступним та дешевим, застосування піриметаміну в комбінації із сульфадоксином в Сполучених Штатах **не рекомендоване (AIII)**.

Нижче подані схеми, які не рекомендовані як альтернатива через брак даних щодо їх ефективності та безпеки при застосуванні для профілактики ПП:

- Аерозоль пентамідину в інших розпилювачах, тобто не в розпилювачі Респіргард II;
- Парентеральне введення пентамідину переривистими курсами;
- Кліндаміцин у комбінації із примахіном, перорально.

Втім лікарі можуть призначати будь-яку з цих схем в ситуаціях, коли рекомендовані схеми застосовувати неможливо або наявна їх непереносимість (CIII).

***Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання клінічної настанови, препарати дапсон, піриметамін, пентамідин, атоваквон, лейковорин не зареєстровані як лікарські засоби.*

### **Показання для припинення первинної профілактики**

Первинну профілактику ПП дорослим та підліткам можна відмінити за наявності відповіді на АРТ, а також збільшенні кількості CD4 клітин з  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> до  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> і збереженні цього показника протягом  $> 3$  місяців (AI). У більшості пацієнтів, включених в дослідження за результатами спостережень та в рандомізовані дослідження, на яких ґрунтується ця рекомендація, кількість CD4 клітин становила  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом понад 3 місяців після припинення ПП профілактики<sup>58-67</sup>. Медіанна кількість CD4 клітин на час припинення профілактики становила  $> 300$  клітин/мм<sup>3</sup>, у більшості пацієнтів частка CD4 клітин становила  $\geq 14\%$ , і у багатьох пацієнтів вміст РНК ВІЛ в плазмі крові був нижчим за межу визначення застосованим методом аналізу. Медіанна тривалість періоду подальшого спостереження становила від 6 до 19 місяців.

Таким пацієнтам рекомендоване припинення первинної профілактики, оскільки її користь обмежена ПП, токсоплазмозом та бактеріальними інфекціями<sup>60,66</sup>; а відміна препаратів забезпечує зменшення медикаментозного навантаження, вартості лікування, можливого токсичного впливу лікарських засобів, ризику лікарської взаємодії, утворення форм патогенних мікроорганізмів, резистентних до протимікробних лікарських засобів. Профілактику слід поновити, якщо кількість CD4 клітин зменшується до рівня  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (AIII).

Комбінований аналіз даних 12 когортних досліджень<sup>68</sup> та досліджень ряду клінічних випадків<sup>69</sup>, проведених в Європі, свідчить про низьку частоту випадків ПП у пацієнтів із кількістю CD4 клітин на рівні від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup>, які отримують АРТ при ВН в плазмі крові  $< 50-400$  копій/мл, яким профілактика ПП була припинена, або ніколи не проводилась. Це підтверджує, що відміна первинної профілактики ПП є безпечною у разі досягнення вмісту CD4 клітин від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> та РНК ВІЛ у плазмі крові на рівні, нижчому межі визначення доступними методами аналізу. Дані, на яких ґрунтується ця рекомендація, є недостатніми, але окремі експерти вважають її розумною та рекомендують саме такий підхід.

### **Лікування**

TMP-SMX вважається "золотим стандартом" лікування ПП (AI)<sup>70,71</sup>. Режим дозування препарату коригують при нирковій недостатності. Дані численних рандомізованих клінічних



досліджень свідчать, що ефективність TMP-SMX є такою ж, як і пентамідину при парентеральному введенні, та перевищує ефективність інших схем лікування. Включення лейковорину для запобігання мієлосупресії при проведенні терапії **не рекомендоване**, враховуючи неочевидну ефективність та наявність окремих свідчень про високу частоту невдач такої терапії (АІ)<sup>72</sup>. Амбулаторне лікування пацієнтів із захворюванням від низького до середнього ступеня важкості із застосуванням TMP-SMX є високоефективним (АІ)<sup>71</sup>.

Є дані про наявність мутацій, асоційованих із резистентністю до сульфаніламідів, однак їхній вплив на клінічний результат невизначений<sup>73-76</sup>. Застосування TMP-SMX у стандартній дозі в терапії пацієнтів, у яких ПП розвивається всупереч профілактиці із застосуванням TMP-SMX, як правило, є ефективним (ВІІІ).

Пацієнтам із підтвердженим діагнозом ПП або підозрою на ПП від середнього до високого ступеня важкості, визначеного, як рівень  $pO_2 < 70$  мм рт. ст., за кімнатної температури, або альвеолярно-артеріальний градієнт  $O_2 \geq 35$  мм рт. ст., слід якомога швидше додатково призначити кортикостероїди – не пізніше, ніж через 72 години після початку специфічної терапії в зв'язку із ПП (АІ)<sup>77-82</sup>. Користь призначення стероїдів у пізніші терміни незрозуміла, але більшість лікарів призначають їх пацієнтам із ПП середнього та високого ступеня важкості (ВІІІ). За необхідності парентерального введення, можливе застосування метилпреднізолону, метилпреднізолону дозою 75% від відповідної дози преднізолону.

Альтернативні схеми при захворюванні від легкого до середнього ступеня важкості включають: дапсон та TMP (ВІ)<sup>71,83</sup>, ефективність якого дорівнює ефективності TMP-SMX та асоціюється із меншою кількістю побічних явищ, однак є менш зручним через більшу кількість таблеток; примахін у комбінації із кліндаміцином (ВІ)<sup>84-86</sup> (кліндаміцин може вводиться внутрішньовенно (в/в) для важчих станів, примахін доступний тільки пероральний); та атоваквон у формі суспензії (ВІ)<sup>53,58,70,87</sup>, який є менш ефективним, ніж TMP-SMX при захворюванні від легкого та середнього ступеня важкості, але має менше побічних явищ. За можливості, перед призначенням примахіну або дапсону слід визначити наявність дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД). Альтернативними схемами при захворюванні від середнього до високого ступеня важкості передбачено застосування кліндаміцину+примахіну або в/в введення пентамідину (АІ)<sup>86,88,89</sup>. Деякі лікарі надають перевагу кліндаміцину+примахіну, ґрунтуючись на більшій ефективності та меншій токсичності порівняно з пентамідином<sup>86,90-92</sup>.

Пентамідин в аерозольній формі **не слід** застосовувати при лікуванні ПП, враховуючи його обмежену ефективність та більшу кількість рецидивів (АІ)<sup>88,93,94</sup>. Триметрексат наразі вилучений з ринку.

Рекомендована тривалість терапії в зв'язку із ПП становить 21 день (АІІ)<sup>18</sup>. Ефективність та частота відповіді на терапію залежить від препарату, що використовується, кількості попередніх епізодів ПП, важкості ураження легенів, ступеня імунодефіциту, часу початку лікування та наявності супутніх захворювань.

Загальний прогноз для пацієнтів із важкою гіпоксією, при якій необхідна госпіталізація пацієнта до палати інтенсивної терапії (ПІТ), залишається поганим. Попри це останніми роками виживання таких пацієнтів значно зросло, порівняно з попередніми показниками, ймовірно, завдяки удосконаленню лікування супутніх захворювань та покращенню підтримувальної терапії<sup>95-98</sup>. Враховуючи можливість тривалого життя пацієнтів з ефективною АРТ, осіб зі СНІДом та важкою ПП слід поміщати до палат інтенсивної терапії або забезпечувати їм штучну вентиляцію легенів, якщо цього потребує їх функціональний стан, так само як пацієнтів, не інфікованих ВІЛ (АІІ).

### **Особливості початку АРТ**

Пацієнтам, які не отримують антиретровірусну терапію, АРТ слід, за можливості, починати протягом 2-х тижнів після виявлення ПП (АІ). В рандомізованому дослідженні, проведеному із залученням 282 пацієнтів із опортуністичними інфекціями (ОІ), окрім ТБ, у 63% із яких спостерігалась ПП, встановлено, що частота випадків прогресування СНІД або смерті (другий кінцевий критерій дослідження) в групі пацієнтів, яким АРТ починали раніше (медіана – 12 днів після початку терапії в зв'язку із ОІ), була меншою, ніж у групі пацієнтів із пізнішим початком АРТ (медіана – 45 днів)<sup>99</sup>. Слід зауважити, що пацієнти із ПП та дихальною недостатністю, яка потребувала інтубації, в дослідження не включались<sup>99</sup>. Є повідомлення про випадки парадоксального запального синдрому відновлення імунітету (СВІС) після початку ПП<sup>100</sup>. Більшість випадків спостерігалась через кілька тижнів після початку епізоду ПП; симптомами є лихоманка, рецидив або підвищення інтенсивності симптомів з боку легенів, у тому числі кашлю та задишки. Хоча СВІС на фоні ПП рідко загрожує життю<sup>101</sup>, необхідний постійний моніторинг стану пацієнтів на випадок рецидиву симптомів після початку АРТ. Лікування СВІС, асоційованого із ПП, визначене нечітко; окремі експерти вважають доцільним призначення кортикостероїдів пацієнтам при підвищенні інтенсивності симптомів з боку респіраторної системи, якщо інші причини виключені.

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Ретельний моніторинг під час проведення терапії є дуже важливим для оцінки відповіді на лікування та своєчасного виявлення ознак ості. Подальше спостереження, після завершення лікування, включає обстеження для виявлення раннього рецидиву, особливо у випадках, коли для лікування застосовувались інші препарати, ніж TMP-SMX, або терапія була скорочена через токсичність. Профілактику ПП слід розпочинати негайно після завершення терапії, та проводити до, щонайменше, тримісячної стабілізації вмісту CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup>.

У пацієнтів, хворих на СНІД, частота побічних реакцій на TMP-SMX є високою (20-85%)<sup>70,71,83,85,89,102-106</sup>. Частими побічними явищами є висипи (30-55%) (в тому числі синдром Стівенса-Джонсона), лихоманка (30-40%), лейкопенія (30-40%), тромбоцитопенія (15%), азотемія (1-5%), гепатит (20%) та гіперкаліємія. Слід спробувати лікування побічних явищ, перш ніж відмінити TMP-SMX (АІІІ). Висипи часто можуть бути усунуті антигістамінними засобами, нудота може контролюватись протиблювотними засобами, а лихоманка – жарознижувальними засобами.

Найчастішими побічними явищами при проведенні альтернативної терапії є: метгемоглобінемія та гемоліз при прийомі дапсону або примахіну (особливо у пацієнтів із дефіцитом Г6ФД); висип та лихоманка при прийомі дапсону<sup>71,83</sup>; азотемія, панкреатит, гіпо- або гіперглікемія, лейкопенія, порушення балансу електролітів та аритмія при прийомі пентамідину<sup>87-89,105</sup>; анемія, висип, гарячка та діарея при прийомі примахіну та кліндаміцину<sup>71,84,85</sup>; головний біль, нудота, діарея, висип та підвищення активності трансаміназ при прийомі атоваквону<sup>70,104</sup>.

### **Заходи в разі невдачі терапії**

Невдача терапії визначається як відсутність покращення або погіршення респіраторних функцій, підтвержене результатами аналізу газів артеріальної крові не менш ніж через 4-8 днів після початку лікування ПЦП. Невдача через недостатню ефективність лікарського засобу спостерігається приблизно у 10% пацієнтів із захворюванням від легкого до середнього ступеня важкості. Відсутні переконливі дані клінічних досліджень, які могли б обґрунтувати рекомендації щодо подальшого лікування в разі невдачі через недостатню ефективність лікарського засобу. За відсутності клінічного покращення (ВІІ), лікарям слід зачекати

принаймні 4-8 днів до переведення пацієнта на інший вид терапії. Якщо пацієнти не отримують кортикостероїдів, раннє та зворотнє погіршення протягом перших 3-5 днів терапії є типовим явищем, ймовірно, спричиненим запальною реакцією, викликаною лізисом мікроорганізмів у легенях через індукований антибіотик. Слід виключити наявність супутніх інфекційних захворювань як можливу причину клінічної невдачі<sup>26,27</sup>; необхідно розглянути доцільність бронхоскопії із отриманням бронхіальної змивної рідини, щоб виключити таку причину, навіть якщо ця процедура була проведена до початку терапії.

Невдача терапії, зумовлена її токсичним впливом, спостерігається у третини пацієнтів<sup>71</sup>. Призначення пацієнту іншої терапевтичної схеми є адекватним рішенням у разі токсичного впливу лікарського засобу (**ВІІ**). Якщо TMP-SMX є неефективним або його застосування при захворюванні середнього та важкого ступеня неможливе через токсичність, загальною практикою є призначення пентамідину парентерально або примахіну перорально, в комбінації із внутрішньовенним введенням кліндаміцину (**ВІІ**)<sup>85,89,106</sup>. При захворюванні низького ступеня важкості прийнятною альтернативою є атоваквон (**ВІІ**). Хоча дані мета-аналізів, системних оглядів та когортних досліджень свідчать про те, що комбінація кліндаміцину та примахіну може бути найбільш ефективною схемою рятувальної терапії<sup>86,91,92</sup>, проспективні клінічні дослідження, для визначення оптимального лікування пацієнтів після невдачі терапії із застосуванням TMP-SMX, не проводились.

### **Профілактика рецидиву**

#### ***Показання для вторинної профілактики***

Пацієнтам, які перенесли ПП, слід призначати позитивну хіміотерапію із застосуванням TMP-SMX (тобто вторинну профілактику або постійну підтримувальну терапію), за винятком відновлення імунної системи у відповідь на АРТ (дивись нижче) (**АІ**)<sup>107</sup>. Для пацієнтів, які не переносять TMP-SMX, альтернативою є дапсон, дапсон в комбінації із піриметаміном, атоваквоном та пентамідином у аерозольній формі.

#### ***Показання для припинення вторинної профілактики***

Вторинну терапію дорослим та підліткам можна припиняти після збільшення кількості CD4 клітин >200, і принаймні за тримісячної стабілізації на цьому рівні протягом, принаймні, 3-х місяців, в результаті прийому АРТ (**АІІ**). Ця рекомендація ґрунтується на даних обсерваційних досліджень<sup>59,65,108,109</sup>, двох рандомізованих досліджень<sup>66,110</sup> та комбінованого аналізу даних восьми когортних європейських досліджень із подальшим проспективним спостереженням<sup>111</sup>. Згідно із даними цих досліджень, у пацієнтів спостерігалась відповідь на АРТ, стабілізація вмісту CD4 на рівні понад 200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом > 3-х місяців. На час припинення профілактики медіана вмісту CD4 клітин становила > 300 клітин/мм<sup>3</sup>, у більшості пацієнтів частка CD4 клітин перевищувала 14%. У більшості пацієнтів спостерігалось стійке зниження вмісту РНК ВІІ у плазмі крові нижче за межу визначення застосованим методом аналізу; найдовший період подальшого спостереження становив 40 місяців. Профілактичну терапію слід відновити у разі зниження кількості CD4 клітин до рівня < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (**АІІІ**).

У разі виникнення ПП при рівні CD4 клітин > 200 клітин/мм<sup>3</sup>, доцільним є позитивне призначення профілактичної терапії, незалежно від рівня підвищення кількості CD4 клітин у відповідь на АРТ (**ВІІІ**).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Особливості діагностики ПП у вагітних жінок є такими ж, як і для невагітних жінок.

Показання для терапії є такими ж, як і для не вагітних жінок. Є дані щодо збільшення ризику смерті, асоційованої із ПП, під час вагітності, проти показників для не вагітних жінок. Однак

масштабні, належним чином контрольовані дослідження для визначення впливу вагітності на результати ПП не проводились<sup>112</sup>.

Рекомендованою терапією першої лінії під час вагітності є TMP-SMX, хоча можливе застосування альтернативних схем, якщо пацієнтка не переносить препарат, або відсутня відповідь на TMP-SMX (AI)<sup>113</sup>. За даними досліджень «випадок-контроль», прийом триметоприму асоціюється із збільшенням ризику дефектів нервової трубки, аномалій серцево-судинної системи, сечовивідних шляхів, інших множинних аномалій у разі прийому протягом першого триместру вагітності<sup>114-116</sup>. Згідно із результатами одного дослідження, проведеного із залученням невеликої кількості пацієнтів, ризик вроджених дефектів у дітей, народжених жінками, які отримували антиретровірусні препарати та антагоністи фолатів, передусім триметоприм, збільшується, натомість у групах жінок, які отримували антиретровірусні препарати або антагоністи фолатів ізольовано<sup>117</sup> таке збільшення не було виявлене. Хоча при прийомі триметоприму в 1 триместрі вагітності ризик вроджених дефектів несуттєво зростає, хворим на ПП жінкам слід призначати TMP-SMX, враховуючи його істотну користь (AIII).

Хоча прийом фолієвої кислоти, дозою по 0,4 мг/добу, стандартно рекомендується усім вагітним жінкам<sup>118</sup>, відсутні дослідження того, чи забезпечує прийом цього засобу більшим дозуванням (наприклад, по 4 мг/добу, дозою, як рекомендованою вагітним жінкам, які вже народжували дітей із дефектом нервової трубки) зниження ризику уроджених вад розвитку, асоційованих із отриманням TMP-SMX в першому триместрі вагітності. Епідеміологічні дані, однак свідчать про те, що прийом фолієвої кислоти, ймовірно, знижує ризик вроджених вад розвитку<sup>115,116</sup>. В масштабних популяційних дослідженнях ряду випадків не виявлене зростання ризику вроджених вад розвитку з боку серцево-судинної системи, асоційованих із прийомом TMP-SMX під час вагітності у жінок, які приймали препарати фолієвої кислоти. При цьому жінки переважно приймали препарат дозою 6 мг/добу (співвідношення шансів [СШ]:1,24; при 95% довірчому інтервалі [ДІ]: 0,94-1,62)<sup>119</sup>. Хоча ризик множинних вроджених вад розвитку, асоційованих із прийомом TMP-SMX, зберігався, однак за вживання препаратів фолієвої кислоти КР знизився з 6,4 (TMP-SMX без фолієвої кислоти) до 1,9 (TMP-SMX в комбінації із фолієвою кислотою). Отже, лікарям слід розглядати доцільність призначення препаратів фолієвої кислоти (стандартна рекомендована доза > 0,4 мг/добу) пацієнткам під час першого триместру вагітності, які отримують TMP-SMX (VIII). З іншого боку, дані рандомізованих, контрольованих досліджень продемонстрували, що додаткове призначення фолієвої кислоти до TMP-SMX у терапії хворих на ПП пацієнток, асоціюється із збільшенням ризику невдачі терапії та смерті<sup>72</sup>. Крім того, є повідомлення про випадки невдачі профілактичної терапії із застосуванням TMP-SMX при одночасному прийомі фолієвої кислоти<sup>120</sup>. Отже, при призначенні препаратів фолієвої кислоти (стандартною рекомендованою дозою > 0,4 мг/добу), прийом має бути обмежений першим триместром, тобто періодом тератогенного «вікна» (AIII). Незалежно від того, приймала жінка препарат фолієвої кислоти в перший триместр вагітності чи ні, рекомендоване ультразвукове обстеження в період 18-20 тижня вагітності для оцінки анатомії плода (VIII).

В рандомізованому контрольованому дослідженні, дані якого було опубліковано в 1956 році, встановили, що при профілактичному введенні передчасно народженим дітям пеніциліну/сульфісоказолу, ймовірно, зростає ризик розвитку ядерної жовтяниці та смертності, порівняно з показниками для дітей, які отримували окситетрациклін<sup>121</sup> окситетрациклін<sup>121</sup>. Враховуючи ці дані, деяких лікарів турбує ризик розвитку керніктерусу у новонароджених, чиї матері отримували сульфаніламіді або дапсон незадовго до пологів. Хоча відсутні дані сучасних досліджень, які б свідчили про зв'язок між прийомом будь-якого із зазначених лікарських засобів у третьому триместрі вагітності та смертю або ядерною жовтяницею новонароджених.

Слід призначати допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів, щоб покращити результати лікування матері, дотримуючись рекомендацій для дорослих не в період вагітності (АІІ)<sup>122-125</sup>. Пацієнткам із підтвердженим діагнозом ПП або підозрою на ПП від середнього до високого ступеня важкості, визначеного, як рівень  $pO_2 < 70$  мм рт. ст., при кімнатній температурі або альвеолярно-артеріальний градієнт  $O_2 \geq 35$  мм рт. ст., слід якомога швидше додатково призначати кортикостероїди. Системний огляд даних досліджень серед жінок, які отримували кортикостероїди в перший триместр вагітності, свідчить про зростання в 3,4 рази ризику народження дитини із тріщиною піднебіння<sup>126</sup>. З іншого боку, в масштабному популяційному дослідженні не було виявлено зв'язку між отриманням матер'ю кортикостероїдів та уродженими вадами розвитку<sup>127,128</sup>. Отримання кортикостероїдів під час вагітності може асоціюватись із збільшенням ризику гіпертензії у матері, цукрового діабету вагітності, інфекційних захворювань<sup>129</sup>. Слід постійно контролювати рівень глюкози в крові матері у разі прийому кортикостероїдів у третьому триместрі вагітності, враховуючи зростання ризику порушення толерантності до глюкози (АІІ). Крім того, у жінок, які отримують по 20 мг/добу преднізолону (або інших екзогенних кортикостероїдів еквівалентною дозою) довше ніж 3 тижні, можливе пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) системи. Тож варто подумати щодо використання в пологах стероїдів стресовою дозою (ВІІ). Пригнічення ГГН системи рідко спостерігається у дітей, народжених жінками, які постійно отримували кортикостероїди під час вагітності.

Альтернативні терапевтичні схеми, при захворюванні від низького до середнього ступеня важкості, передбачають застосування дапсону та TMP, примахіну та кліндаміцину, атоваквону в формі суспензії та пентамідину для внутрішньовенного введення.

Відомо, що дапсон проникає через плаценту<sup>130, 131</sup>. Засіб безпечно застосовувався протягом кількох останніх десятиріч для лікування прокази, малярії та різних дерматологічних захворювань під час вагітності<sup>131, 132</sup>. Довготривала терапія асоціюється із ризиком гемолізу низького ступеня важкості у матері; для плода із дефіцитом Г6ФД існує потенційний ризик (хоча і дуже низький) гемолітичної анемії<sup>133</sup>.

Кліндаміцин, імовірно, здатен проникати через плаценту, але захищений Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) до Категорії В, та класифікується як безпечний до застосування під час вагітності.

Примахін, як правило, не застосовується під час вагітності через ризик гемолізу у матері. Як і при застосуванні дапсону, існує потенційний ризик гемолітичної анемії при впливі на плід із дефіцитом Г6ФД. Інтенсивність внутрішньосудинного гемолізу асоціюється як із дозою отримання примахіну, так і ступенем дефіциту Г6ФД<sup>134</sup>.

Дані щодо застосування атоваквону у вагітних є обмеженими, але в доклінічних дослідженнях токсичність не виявлена<sup>134</sup>.

Пентамідин має ембріотоксичний, але не тератогенний вплив на щурів та кроликів<sup>135</sup>.

Пневмонія під час вагітності збільшує ризик передчасних пологів. Слід забезпечити моніторинг жінок, хворих на пневмонію, після 20 тижня вагітності для своєчасного виявлення скорочень матки (передчасних пологів)(ВІІІ).

Хіміопрофілактика ПП під час вагітності є такою ж, як для усіх дорослих та підлітків (АІІ). Рекомендованим лікарським засобом для профілактики є TMP-SMX. Враховуючи теоретичну можливість тератогенного впливу, асоційованого із прийомом засобу в перший триместр вагітності, лікарі можуть розглянути доцільність обрання альтернативної схеми для профілактики, наприклад призначення в цей період пентамідину в формі аерозолу або атоваквону для перорального застосування (СІІІ), замість відмови від хіміопрофілактики.

**Коментар робочої групи:** рентгенологічні методи не варто застосовувати під час вагітності, зокрема в першому триместрі вагітності, оскільки клінічні прояви, результати аналізу крові та рентгенографії не є специфічними лише для ПП. Також, враховуючи відсутність стандартної методики культивування мікроорганізмів, необхідне гістологічне або цитологічне підтвердження їхньої наявності в тканинах, промивній рідині бронхів або в індукованому мокротинні

### **Медицина допомога до початку вагітності**

Спеціалісти, які надають медичну допомогу ВІЛ-інфікованим жінкам, які отримують профілактичну терапію ПП до початку вагітності, можуть обговорити із пацієнтками варіант відкладення вагітності до можливості безпечної відміни профілактичної терапії, тобто, до стабілізації вмісту CD4 клітин на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом 3-х місяців (ВІІ).

### **Рекомендації із профілактики та лікування пневмоцистної пневмонії (ПП)**

#### **Запобігання першому епізоду ПП (первинна профілактика)**

##### Показання для початку первинної профілактики:

- Вміст CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІ) або
- Наявність кандидозу ротової порожнини (АІ) або
- Частка CD4 клітин  $< 14\%$  (ВІІ) або
- Наявність СНІД-індикаторного захворювання (ВІІ) або
- Вміст CD4 клітин  $> 200$  але  $< 250$  клітин/мм<sup>3</sup> і відсутня можливість регулярного (тобто, раз в 3 місяці) моніторингу вмісту CD4 клітин (ВІІ).

**Примітка**—Пацієнти, які отримують піриметамін/сульфадіазин для лікування або профілактики токсоплазмозу, не потребують додаткової профілактики ПП (АІІ).

##### Рекомендована терапія:

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о на добу <sup>a</sup> (АІ) або
- TMP-SMX, 1 доза, п/о на добу <sup>a</sup> (АІ).

##### Альтернативна терапія:

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о тричі на тиждень <sup>a</sup> (ВІ) або
- Дапсон <sup>b, в</sup>, по 100 мг, п/о на добу або 50 мг п/о двічі на день (ВІ) або
- Дапсон <sup>b</sup>, по 50 мг п/о на добу + (піриметамін, по 50 мг, + лейковорин, по 25 мг), п/о на тиждень (ВІ) або
- (Дапсон <sup>b</sup>, по 200 мг + піриметамін, по 75 мг, + лейковорин, по 25 мг), п/о на тиждень (ВІ) або
- Пентамідин <sup>в</sup> в аерозольній формі, по 300 мг, через розпилювач Respigard II <sup>TM</sup>, раз на місяць (ВІ) або
- Атоваквон, по 1500 мг, п/о, під час їжі (ВІ) або
- (Атоваквон, по 1500 мг + піриметамін, по 25 мг, + лейковорин, по 10 мг), п/о щоденно, під час їжі (СІІІ).

##### Показання для припинення первинної профілактики:

- Стабілізація вмісту CD4 клітин, зростання з рівня,  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> до рівня  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> упродовж принаймні 3-х місяців, у відповідь на АРТ (АІ)

##### Показання для відновлення первинної профілактики:

- Вміст CD4 клітин менший, ніж 200 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ)

#### **Лікування ПП**

**Примітка**—У пацієнтів, у яких розвивається ПП всупереч профілактиці із застосуванням TMP-SMX, як правило, лікування із застосуванням стандартних доз TMP-SMX є ефективним (ВІІІ).

**У разі ПП середнього–високого ступеня важкості–загальна тривалість лікування = 21 день(АІ):**

**Рекомендована терапія:**

- TMP-SMX: (TMP, по 15–20 мг та SMX, по 75–100мг)/кг/добу, в/в, кожні 6 або 8 годин (АІ), після клінічного покращення можливе переведення на п/о прийом (АІ).

**Альтернативна терапія:**

- Пентамідин, по 4 мг/кг, в/в, один раз на добу, в формі інфузії, тривалістю принаймні 60 хвилин (АІ); можливе зниження дози до 3 мг/кг, в/в, один раз на добу, у разі токсичного впливу (ВІ) або
- Примахін<sup>б</sup>, по 30 мг (базова терапія), п/о, один раз на добу + (Кліндаміцин [в/в, по 600 мг через кожні 6 годин чи по 900 мг через кожні 8 годин] або [п/о, по 300 мг через кожні 6 годин чи по 450 мг через кожні 8 годин] (АІ)

\*\* Допоміжна терапія із застосуванням кортикостероїдів може бути показана в окремих випадках захворювання середнього або високого ступеня важкості (дивись нижче показання та рекомендації із режиму дозування)

**У разі ПП низького-середнього ступеня важкості–загальна тривалість = 21 день (АІ):**

**Рекомендована терапія:**

- TMP-SMX: (TMP, по 15–20 мг/кг/добу та SMX, по 75–100 мг/кг/добу), п/о, із розподілом на 3 прийоми (АІ), або
- TMP-SMX: по дві таблетки подвійною дозою, три рази на добу (АІ).

**Альтернативна терапія:**

- Дапсон<sup>б</sup>, по 100 мг/кг, п/о, один раз на добу + ТМП, по 15 мг/кг/добу (із розподілом на 3 прийоми) (ВІ) або
- Примахін<sup>б</sup>, по 30 мг (базова терапія), п/о, один раз на добу + Кліндаміцин, п/о (по 300 мг через кожні 6 годин або по 450 мг через кожні 8 годин] (АІ), або
- Атоваквон, по 750 мг, п/о, два рази на день, під час їжі (ВІ)

**Допоміжна терапія із застосуванням кортикостероїдів:**

**В разі ПП середнього або високого ступеня важкості, який класифікується за такими критеріями (АІ):**

- РаО<sub>2</sub> < 70 мм рт.ст. за кімнатної температури або
- Альвелярно-артеріальний градієнт О<sub>2</sub> ≥ 35 мм рт.ст.

**Режим дозування:**

Дози преднізолону (якнайшвидше призначення, не пізніше ніж через 72 години після початку терапії в зв'язку із ПП) (АІ):

Дні 1–5	по 40 мг, п/о, два рази на добу
Дні 6–10	по 40 мг, п/о, один раз на добу
Дні 11-21	по 20 мг, п/о, один раз на добу

IV Метилпреднізолон для в/в введення застосовується дозою, яка становить 75% від дози преднізону.

**Запобігання повторному епізоду ПП (вторинна профілактика)**

**Показання для початку вторинної профілактики:**

- Попередній епізод ПП

**Рекомендована терапія:**

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о на добу<sup>а</sup> (АІ) або
- TMP-SMX, 1 доза, п/о на добу<sup>а</sup> (АІ).

#### Альтернативна терапія:

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о тричі на тиждень <sup>a</sup> (ВІ) або
- Дапсон <sup>b, в</sup>, по 100 мг, п/о на добу або 50 мг п/о, двічі на день (ВІ) або
- Дапсон <sup>b</sup>, по 50 мг п/о на добу + (піриметамін, по 50 мг, + лейковорин, по 25 мг), п/о на тиждень (ВІ) або
- (Дапсон<sup>b</sup>, по 200 мг + піриметамін, по 75 мг, + лейковорин, по 25 мг), п/о на тиждень (ВІ) або
- Пентамідин <sup>в</sup>, в аерозольній формі, по 300 мг, через розпилювач Respigard II <sup>TM</sup>, раз на місяць (ВІ) або
- Атоваквон, по 1500 мг, п/о, під час їжі (ВІ) або
- (Атоваквон, по 1500 мг + піриметамін, по 25 мг + лейковорин, по 10 мг), п/о, щоденно, під час їжі (СІІІ).

#### Показання для припинення вторинної профілактики:

- Стабілізація вмісту CD4 клітин, зростання з рівня, < 200 клітин/мм<sup>3</sup> до рівня > 200 клітин/мм<sup>3</sup> упродовж принаймні 3-х місяців, у відповідь на АРТ (АІ) або
- У разі діагностування ПП при вмісті CD4 клітин > 200 клітин/мм<sup>3</sup>, слід призначати постійну профілактику (ВІІІ).

#### **Інші рекомендації/коментарі:**

- За відсутності побічних реакцій на TMP-SMX, які загрожують життю, при наявності потреби препарат слід призначати повторно.
- У разі відміни TMP-SMX в зв'язку із побічними реакціями низького ступеня важкості, слід розглянути доцільність поновлення терапії після зникнення симптомів реакції (АІІІ). Дозу прийому слід збільшувати поступово (десенсибілізація) (ВІ), або ж препарат застосовується зменшеною дозою чи з меншою частотою (СІІІ).
- Терапію слід повністю відмінити і препарат повторно не призначається у разі підозри або підтвердження діагнозу синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (АІІІ).

- а TMP-SMX, подвійною дозою, один раз на добу, забезпечує також захист від токсоплазмозу та багатьох бактеріальних інфекцій дихальних шляхів; менші дози також, ймовірно, забезпечують такий захист.
- б За можливості слід перевіряти наявність дефіциту П6ФД до призначення дапсону або примахіну. За наявності дефіциту П6ФД слід обирати альтернативні лікарські засоби.
- в Пентамідин в аерозольній формі або дапсон (без піриметаміну) не слід застосовувати для профілактики ПП у пацієнтів із *Toxoplasma gondii* в сироватці крові.

**Скорочення:** в/в = внутрішньовенно, ПП = пневмоцистна пневмонія; п/о = перорально, TMP = триметоприм; TMP-SMX = триметоприм-сульфаметоксазол.

#### **Літературні джерела:**

1. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. Pneumocystis carinii infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics*. Jan 1978;61(1):35-41. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/400818>.
2. Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among Pneumocystiscarinii hominis isolates in recurrent pneumocystosis. *J Infect Dis*. Aug 1995;172(2):595-598. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7542688>.
3. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of Pneumocystis carinii pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *QJM*. Dec 1998;91(12):813-820. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024946>.



4. Huang L, Beard CB, Creasman J, et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. *J Infect Dis.* Oct 2000;182(4):1192-1198. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979917>.
5. Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, et al. Outbreaks of *Pneumocystis pneumonia* in 2 renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis.* May 2012;54(10):1437-1444. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431811>.
6. de Boer MG, Kroon FP, le Cessie S, de Fijter JW, van Dissel JT. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients and appraisal of strategies for selective use of chemoprophylaxis. *Transpl Infect Dis.* Dec 2011;13(6):559-569. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689251>.
7. Arichi N, Kishikawa H, Mitsui Y, et al. Cluster outbreak of *Pneumocystis pneumonia* among kidney transplant patients within a single center. *Transplant Proc.* Jan-Feb 2009;41(1):170-172. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249506>.
8. Gianella S, Haerberli L, Joos B, et al. Molecular evidence of interhuman transmission in an outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* Feb 2010;12(1):1-10. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744285>.
9. Mori S, Cho I, Sugimoto M. A cluster of *Pneumocystis jirovecii* infection among outpatients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Jul 2010;37(7):1547-1548. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595296>.
10. Schmoldt S, Schuegger R, Wendler T, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol.* Mar 2008;46(3):966-971. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216217>.
11. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jirovecii* is contagious to the susceptible host. *Transplantation.* Aug 15 2009;88(3):380-385. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667941>.
12. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med.* Jan 18 1990;322(3):161-165. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967190>.
13. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* Oct 1998;178(4):1126-1132. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806044>.
14. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS.* Sep 28 2001;15(14):1831-1836. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11579245](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11579245).
15. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS.* Jun 19 2010;24(10):1549-1559. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>.
16. Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. *AIDS.* Nov 10 2000;14(16):2559-2566. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101068>.
17. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* Dec 2001;120(6):1888-1893. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742918>.
18. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med.* May 1984;100(5):663-671. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231873>.
19. Selwyn PA, Pomerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* May 28 1998;12(8):885-893. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631142>.
20. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev.* Jul 1997;10(3):401-418. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227859>.
21. Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet.* Nov 5 1988;2(8619):1049-1051. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903279>.
22. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis.* Apr 1988;137(4):796-800. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258483>.
23. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Jan 1994;7(1):39-45. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8263751>.

24. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *Chest*. Oct 1995;108(4):946-951. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555166>.
25. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med*. Mar 15 1991;114(6):455-459. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994791>.
26. Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med*. Dec 1994;97(6):515-522. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985710>.
27. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med*. Jul 1984;101(1):1-7. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375497>.
28. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. Oct 1997;169(4):967-975. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308446>.
29. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS Patients. *European Radiology*. 2003;13:1179-1184.
30. Roger PM, Vandenbos F, Pugliese P, et al. Persistence of *Pneumocystis carinii* after effective treatment of *P. carinii* pneumonia is not related to relapse or survival among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. Feb 1998;26(2):509-510. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9502487>.
31. Harris JR, Marston BJ, Sangrue N, DuPlessis D, Park B. Cost-effectiveness analysis of diagnostic options for *Pneumocystis pneumonia* (PCP). *PLoS One*. 2011;6(8):e23158. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858013>.
32. Torres J, Goldman M, Wheat LJ, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: a blinded comparison to standard methods. *Clin Infect Dis*. Jan 2000;30(1):141-145. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619742>.
33. Larsen HH, Masur H, Kovacs JA, et al. Development and evaluation of a quantitative, touch-down, real-time PCR assay for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol*. Feb 2002;40(2):490-494. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825961>.
34. Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. May 1 2004;189(9):1679-1683. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15116305>.
35. Pisculli ML, Sax PE. Use of a serum beta-glucan assay for diagnosis of HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with negative microscopic examination results. *Clin Infect Dis*. Jun 15 2008;46(12):1928-1930. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540807>.
36. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2011;53(2):197-202. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690628>.
37. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis pneumonia*. *Clin Infect Dis*. Aug 1 2010;51(3):259-265. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20572759>.
38. Pliquett RU, Asbe-Vollkopf A, Hauser PM, et al. A *Pneumocystis jirovecii* pneumonia outbreak in a single kidney transplant center: role of cytomegalovirus co-infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Sep 2012;31(9):2429-2437. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402816>.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jun 16 1989;38 Suppl 5(Suppl5):1-9. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2524643>.
40. Heald A, Flepp M, Chave JP, et al. Treatment for cerebral toxoplasmosis protects against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. The Swiss HIV Cohort Study. *Ann Intern Med*. Nov 15 1991;115(10):760-763. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1929023>.
41. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al; with the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. Mar 16 1995;332(11):693-699. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854375>.
42. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftink Schattenkerk JK, et al; with the The Dutch AIDS Treatment Group. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. Dec 24 1992;327(26):1836-1841. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360145>.
43. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al; with Dutch AIDS Treatment Group. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with

- human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* Jun 1995;171(6):1632-1636. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769306>.
44. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al; with Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis.* Oct 1999;29(4):775-783. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589887>.
  45. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis inpatients with AIDS. *Ann Intern Med.* Jul 15 1992;117(2):106-111. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351371>.
  46. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al; with AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* Dec 24 1992;327(26):1842-1848. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1448121>.
  47. Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Aug 1 2000;24(4):337-343. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015150>.
  48. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis.* Oct 15 2001;184(8):992-997. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574913>.
  49. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med.* May 15 1995;122(10):755-761. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717598>.
  50. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. Aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* Mar 1995;20(3):531-541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756472>.
  51. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(21):1514-1520. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8479488&query\\_hl=14&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8479488&query_hl=14&itool=pubmed_docsum).
  52. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim sulfonamides. *J Infect Dis.* Aug 1999;180(2):369-376. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395851>.
  53. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al; with Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia inpatients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med.* Dec 24 1998;339(26):1889-1895. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862944>.
  54. Payen MC, De Wit S, Sommereijns B, Clumeck N. A controlled trial of dapsone versus pyrimethamine-sulfadoxine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in patients with AIDS. *Biomed Pharmacother.* 1997;51(10):439-445. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9863502>.
  55. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine effectively prevents *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse and toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *J Infect.* Jan 2001;42(1):8-15. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243747>.
  56. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* May 2002;21(5):353-361. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072919>.
  57. Navin TR, Miller KD, Satriale RF, Lobel HO. Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in AIDS. *Lancet.* Jun 8 1985;1(8441):1332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860516>.
  58. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al; Swiss HIV Cohort Study. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* Apr 29 1999;340(17):1301-1306. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219064>.

59. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis.* Aug 2000;182(2):611-615. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915098>.
60. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* May 2000;181(5):1635-1642. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823763>.
61. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* Jan 16 1999;353(9148):201-203. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923876>.
62. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al; with the EuroSIDA Study Group. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet.* Apr 17 1999;353(9161):1293-1298. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10218526>.
63. Yangco BG, Von Bargen JC, Moorman AC, Holmberg SD; with the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Discontinuation of chemoprophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* Feb 1 2000;132(3):201-205. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651600>.
64. Furrer H, Opravil M, Rossi M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS.* Mar 9 2001;15(4):501-507. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242147>.
65. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS.* Sep 10 1999;13(13):1647-1651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509565>.
66. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al; with the Grupo de Estudio del SIDA 04/98. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* Jan 18 2001;344(3):159-167. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172138>.
67. Green H, Hay P, Dunn DT, McCormack S, Investigators S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Med.* Jul 2004;5(4):278-283. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236617>.
68. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV ERIC, Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis.* Sep 1 2010;51(5):611-619. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645862>.
69. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microL when viral replication is suppressed. *AIDS.* Aug 20 2007;21(13):1711-1715. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690568>.
70. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med.* May 27 1993;328(21):1521-1527. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479489>.
71. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med.* May 1 1996;124(9):792-802. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610948>.
72. Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis.* Oct 1994;170(4):912-917. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930736>.
73. Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated *Pneumocystis pneumonia* containing *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS.* May 20 2005;19(8):801-805. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867494>.
74. Huang L, Crothers K, Atzori C, et al. Dihydropteroate synthase gene mutations in *Pneumocystis* and sulfa resistance. *Emerg Infect Dis.* Oct 2004;10(10):1721-1728. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504256>.
75. Stein CR, Poole C, Kazanjian P, Meshnick SR. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Emerg Infect Dis.* Oct 2004;10(10):1760-1765. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504261>.
76. Alvarez-Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, et al. Prevalence of dihydropteroate synthase genotypes before and after the introduction of combined antiretroviral therapy and their influence on the outcome of *Pneumocystis pneumonia* in

- HIV-1-infected patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Sep 2010;68(1):60-65. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727472>.
77. Nielsen TL, Eeftinck Schattenkerk JK, Jensen BN, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized European multicenter open label study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(7):726-731. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1613673>.
  78. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* Nov 22 1990;323(21):1451-1457. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233917>.
  79. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* Nov 22 1990;323(21):1500-1504. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2136587>.
  80. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* Jul 1 1990;113(1):14-20. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2190515>.
  81. Gallant JE, Chaisson RE, Moore RD. The effect of adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia on mortality and subsequent complications. *Chest.* Nov 1998;114(5):1258-1263. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823998>.
  82. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006150(3):CD006150. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856118>.
  83. Medina I, Mills J, Leung G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med.* Sep 201990;323(12):776-782. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2392131>.
  84. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Infect Dis.* Jun 1994;18(6):905-913. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8086551>.
  85. Toma E, Thorne A, Singer J, et al; with the CTN-PCP Study Group. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). *Clin Infect Dis.* Sep 1998;27(3):524-530. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9770152>.
  86. Smego RA, Jr., Nagar S, Maloba B, Popara M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med.* Jun 25 2001;161(12):1529-1533. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427101>.
  87. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al; with the Atovaquone Study Group. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* Aug 1994;121(3):174-180. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7880228>.
  88. Conte JE, Jr., Chernoff D, Feigal DW, Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med.* Aug 1 1990;113(3):203-209. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197911>.
  89. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med.* Jul 1986;105(1):37-44. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3521428>.
  90. Kim T, Kim SH, Park KH, et al. Clindamycin-primaquine versus pentamidine for the second-line treatment of pneumocystis pneumonia. *J Infect Chemother.* Oct 2009;15(5):343-346. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856077>.
  91. Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother.* Dec 2009;64(6):1282-1290. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858161>.
  92. Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J. Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case series and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr.* May 1 2008;48(1):63-67. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360286>.
  93. Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med.* Aug 1 1990;113(3):195-202. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197910>.

94. Montgomery AB, Feigal DW, Jr., Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 1995;151(4):1068-1074. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7697233>.
95. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis.* May 1 2001;183(9):1409-1412. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294675>.
96. Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS.* Jan 3 2003;17(1):73-80. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478071>.
97. Miller RF, Allen E, Copas A, Singer M, Edwards SG. Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax.* Aug 2006;61(8):716-721. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601092>.
98. Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest.* Jan 2009;135(1):11-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719058>.
99. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440326>.
100. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One.* 2010;5(7):e11416. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617176>.
101. Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after *Pneumocystis* pneumonia: a cautionary case series. *AIDS.* Aug 24 2009;23(13):1794-1796. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684486>.
102. Eeftink Schattenkerk JK, Lange JM, van Steenwijk RP, Danner SA. Can the course of high dose cotrimoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS be shorter? A possible solution to the problem of cotrimoxazole toxicity. *J Intern Med.* May 1990;227(5):359-362. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2341830>.
103. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* Apr 1984;100(4):495-499. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6230976>.
104. Hughes WT, LaFon SW, Scott JD, Masur H. Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis.* May 1995;171(5):1295-1301. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751706>.
105. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS.* Mar 1992;6(3):301-305. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1567574>.
106. Sattler FR, Frame P, Davis R, et al. Trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for moderate to severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a prospective, controlled multicenter investigation of the AIDS Clinical Trials Group Protocol 029/031. *J Infect Dis.* Jul 1994;170(1):165-172. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014493>.
107. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK, Service USPH, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med.* Sep 3 2002;137(5 Pt 2):435-478. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617574>.
108. Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* Mar 10 2000;14(4):383-386. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770540>.
109. Zellweger C, Opravil M, Bernasconi E, et al. Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis* pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS.* Oct 21 2004;18(15):2047-2053. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577626>.
110. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. *Clin Infect Dis.* Mar 1 2003;36(5):645-651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12594647>.
111. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med.* Jan 18 2001;344(3):168-174. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11188837>.
112. Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in pregnancy. *Chest.* Aug 2001;120(2):666-671. Available

- at[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=115026](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=115026)  
76.
113. Connelly RT, Lourwood DL. Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis during pregnancy. *Pharmacotherapy*. Jul–Aug 1994;14(4):424-429. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7937279>.
  114. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. Nov-Dec 2001;15(6):637-646. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738517>.
  115. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birthdefects. *N Engl J Med*. Nov 30 2000;343(22):1608-1614. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>.
  116. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acidantagonists during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. May 15 2001;153(10):961-968. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384952>.
  117. Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, et al. Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy andfolate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? *Sexually Transmitted Infections*. Dec 2001;77(6):441-443. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714944>.
  118. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. Sep 11 1992;41(RR-14):1-7. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1522835>.
  119. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a populationbased case-control study. *Reproductive Toxicology*. Nov–Dec 2001;15(6):637-646. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738517>.
  120. Razavi B, Lund B, Allen BL, Schlesinger L. Failure of trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for Pneumocystiscarinii pneumonia with concurrent leucovorin use. *Infection*. Jan 2002;30(1):41-42. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11876516](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11876516).
  121. Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN, Silverman WA. A difference in mortality rate and incidence of kernicterusamong premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics*. Oct 1956;18(4):614-625. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13370229>.
  122. Albino JA, Shapiro JM. Respiratory failure in pregnancy due to Pneumocystis carinii: report of a successful outcome. *Obstet Gynecol*. May 1994;83(5 Pt 2):823-824. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8159362>.
  123. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1989;161(3):657-662. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2782348>.
  124. Koonin LM, Ellerbrock TV, Atrash HK, et al. Pregnancy-associated deaths due to AIDS in the United States. *JAMA*. Mar 3 1989;261(9):1306-1309. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2783746>.
  125. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Oct 15 1982;144(4):413-417. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7124859>.
  126. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. Dec 2000;62(6):385-392. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11091360](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11091360).
  127. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*. Nov 1997;56(5):335-340. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9451758](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9451758).
  128. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J*. Nov 2003;40(6):624-628. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14577813](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14577813).
  129. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16712713](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16712713).
  130. Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet*. Jul-Aug1986;11(4):299-315. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3530584](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3530584).
  131. Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F. Dapsone therapy for malaria during pregnancy: maternal and fetaloutcomes. *Drug Saf*. 2004;27(9):633-648. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15230645](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15230645).
  132. Newman RD, Parise ME, Slutsker L, Nahlen B, Steketee RW. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic

- sub-Saharan Africa. Trop Med Int Health. Jun 2003;8(6):488-506. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12791054](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12791054).
133. Thornton YS, Bowe ET. Neonatal hyperbilirubinemia after treatment of maternal leprosy. South Med J. May 1989;82(5):668. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2717998](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2717998).
134. Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. Curr Drug Saf. Jan 2006;1(1):1-15. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18690910](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18690910).
135. Harstad TW, Little BB, Bawdon RE, Knoll K, Roe D, Gilstrap LC, 3rd. Embryofetal effects of pentamidine isethionate administered to pregnant Sprague-Dawley rats. Am J Obstet Gynecol. Sep 1990;163(3):912-916. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403167>.



## Токсоплазмозний енцефаліт

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

Збудником токсоплазмозного енцефаліту (ТЕ) є мікроорганізм із роду найпростіших *Toxoplasma gondii*. Захворювання переважно розвивається внаслідок реактивації латентних цист в тканинах (1–4). Первинна інфекція, як правило, асоціюється із гострим церебральним або дисемінованим захворюванням.

### Епідеміологічні характеристики

Частота випадків наявності антитіл до *Toxoplasma* в сироватці крові істотно варіює в різних географічних місцевостях, в Сполучених Штатах вона становить 11% . Для порівняння зустрічаємо частоту від 50% до 80% в окремих країнах Європи, Латинської Америки чи Африки (4–6). До впровадження антиретровірусної терапії (АРТ) частота нових випадків ТЕ протягом 12 місяців у пацієнтів із значною імуносупресією та наявністю антитіл до *T. gondii* в сироватці крові, які не отримували профілактики із застосуванням належних лікарських засобів, становила 33%. Частота випадків токсоплазмозу у пацієнтів без антитіл до *T. gondii* в сироватці крові є низькою. Причинами токсоплазмозу у пацієнтів без антитіл в сироватці крові є:

- 1) Первинна інфекція,
- 2) Реактивація латентного захворювання у осіб, у яких антитіла виробляються на нижчому за межу визначення рівні, , або
- 3) Аналіз був проведений нечутливими методами (7, 8).

Клінічне захворювання рідко спостерігається у пацієнтів із вмістом CD4 Т лімфоцитів (CD4 клітин) понад 200 клітин/мкл. До групи найбільшого ризику належать пацієнти із вмістом CD4 клітин < 50 клітин/мкл (1, 3, 8, 9). Первинне інфікування можливе при вживанні м'яса без достатньої термічної обробки, яке містить цисти або через потрапляння в організм із котячого калу ооцист , які утворюють спори в зовнішньому середовищі, і цей процес займає принаймні 24 години. Нещодавно в Сполучених Штатах було встановлено, що споживання сирих моллюсків, зокрема устриць та мідій, є фактором ризику гострої інфекції (10). У 50% осіб із підтвердженою первинною інфекцією фактори ризику ідентифікувати не вдається (11). Мікроорганізм не передається від людини до людини.

### Клінічні прояви

У пацієнтів, хворих на СНІД, найчастішими клінічними проявами захворювання, збудниками якого є *T. gondii*, є вогнищевий енцефаліт із головним болем, порушенням свідомості, моторною слабкістю та лихоманкою (1, 3, 9). У пацієнтів можливі і не вогнищеві прояви, зокрема неспецифічний головний біль та психопатологічна симптоматика.\* При фізикальному обстеженні можуть бути виявлені вогнищеві неврологічні симптоми., За відсутності належного лікування захворювання прогресує: виникають судоми, сопор та кома. Хоріоретиніт, пневмонія та ознаки ураження інших органів і систем у пацієнтів, хворих на СНІД, спостерігаються рідко\*\*. На знімках за результатами комп'ютерної томографії (КТ) або контрастної магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, як правило, виявляють множинні некротичні вогнища, підсилені контрастною речовиною, в сірій речовині, корі або базальних гангліях, часто асоційовані із набряком (1, 9, 12–14). Також при токсоплазмозі може бути виявлене одне вогнище в головному мозку або дисемінований енцефаліт, без ознак вогнищ в головному мозку на знімках (15). Така форма захворювання швидко прогресує та є летальною.

**Коментар робочої групи:** \*Нерідко першими проявами ТЕ можуть бути епілептичні напади. (ВІЛ 2014/15 за редакцією К. Хофмана та Ю.К. Рокитро).

\*У більшості випадків діагноз встановлюється за результатами аутопсії (ВІЛ 2014/15 за редакцією К. Хофмана та Ю.К. Рокитро)

### Діагностика

Майже у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ТЕ в сироватці крові виявляють антитіла класу імуноглобуліни класу G (IgG) до токсоплазми (1, 3, 9, 16). У разі відсутності IgG антитіл діагноз «токсоплазмоз» є малоімовірним, але не неможливим. Антитіла класу M (IgM) до токсоплазми, як правило, відсутні. Кількісне визначення титру не допомагає діагностиці, як і ПЛР в сироватці крові.

Для підтвердження діагнозу ТЕ необхідна наявність відповідного клінічного синдрому; виявлення одного або більше вогнищ методами КТ, МРТ або іншими методами нейровізуалізації; а також виявлення мікроорганізму у клінічному зразку. За результатами обстежень КТ і МРТ виявляють, як правило, вогнища у вигляді кільця, розташовані, переважно, в базальних гангліях.\* Чутливість МРТ перевищує КТ як методу діагностики ТЕ. Позитронно-емісійна томографія (13) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (14) корисна для диференційної діагностики ТЕ та первинної лімфоми центральної нервової системи (ЦНС), але жоден із методів діагностики не є специфічним.\*\* Для виявлення мікроорганізмів при ТЕ потрібна біопсія головного мозку, щоб отримати зразок найчастіше проводиться голкова стереотаксична біопсія під КТ контролем. Для ідентифікації *T. gondii*, може застосовуватись забарвлення гематоксиліном та еозином, але чутливість методу істотно підвищується при використанні методу забарвлення імунопероксидазою, і якщо аналіз проводиться досвідченою лабораторією (17). Якщо дозволяє стан хворого, слід провести люмбальну пункцію для отримання ліквору та проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з ідентифікацією *T. gondii*, а також цитологічного та культурального дослідження, виявлення криптококового антигену та проведення ПЛР для виявлення *Mycobacterium tuberculosis*, наявності вірусу Епштейн-Барра (ЕБВ), вірусу JC (вірус Джона Каннінгема–JCV JCV), або при первинному обстеженні, або пізніше, особливо у разі невдачі емпірично призначеної терапії. Виявлення *T. gondii* методом ПЛР у спинномозковій рідині характеризується високою специфічністю (96-100%), але низькою чутливістю (50%), особливо після початку специфічної терапії (18–20).\*\*\*

Диференційна діагностика вогнищового неврологічного захворювання у пацієнта, хворого на СНІД, полягає у виключенні наявності первинної лімфоми ЦНС та прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). За відсутності синдрому запального відновлення імунітету (СВІС), ПМЛ (але не лімфома) може діагностуватись за результатами рентгенологічного обстеження. Вогнища при ПМЛ типово локалізуються в білій, а не сірій речовині, не контрастуються, та не мають мас-ефекту. Рідше причиною вогнищового неврологічного захворювання у пацієнтів, хворих на СНІД, є мікобактеріальні інфекції (особливо, туберкульоз [ТБ]); грибкові інфекції, як-от криптококоз; хвороба Чагаса та піогенний абсцес головного мозку, особливо у осіб, які вживають наркотики для внутрішньовенного введення.

Більшість лікарів спочатку покладається на емпіричну діагностику, яку можна визначити як наявність об'єктивної відповіді, тобто клінічного або рентгенологічного покращення на специфічну терапію проти *T. gondii*, за відсутності ймовірного альтернативного діагнозу. Проведення біопсії головного мозку рекомендоване за відсутності відповіді на специфічну терапію. Хоча біопсію слід провести раніше, якщо результати нейровізуалізації, серологічних обстежень або ПЛР аналізу свідчать про іншу етіологію, а не токсоплазмоз. У пацієнтів із контрастними вогнищами виявлення ЕБВ та JCV методом ПЛР в спинномозковій рідині, із високою ймовірністю, свідчить про лімфому ЦНС (21, 22) або ПМЛ (23), відповідно.

**Коментар робочої групи:** В Україні, зважаючи на рівень поширеності, туберкульоз є найбільш частим захворюванням, із яким слід проводити диференціальну діагностику токсоплазмозу.

**\*Чим більше вогнищ, тим більша вірогідність ТЕ** (ВІЛ 2014/15 за редакцією К. Хофмана та Ю.К. Рокитро).

**\*\*Відрізнити ТЕ від бактеріального абсцесу, туберкульозного енцефаліту або лімфоми головного мозку тільки на підставі методів нейровізуалізації не завжди є можливим. Проведення біопсії головного мозку не є обов'язковим. При підозрі на ТЕ доцільне проведення емпіричної терапії. Наявність відповіді на лікування підтверджує діагноз. Проте, якщо протягом тижня від початку лікування стан хворого не покращується, а навпаки погіршується, виконання стереотоксичної біопсії не уникнути** (ВІЛ 2014/15 за редакцією К. Хофмана та Ю.К. Рокитро).

**\*\*\*В лікворі найчастіше виявляють помірний плеоцитоз з незначним підвищенням рівня білка** (ВІЛ 2014/15 за редакцією К. Хофмана та Ю.К. Рокитро).

### **Запобігання зараженню**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід проводити обстеження для виявлення IgG антитіл до *T. gondii* одразу після виявлення ВІЛ, щоби виявити латентну інфекцію (ВІІ). Також пацієнтів слід проконсультувати щодо потенційних джерел інфікування токсоплазмозом, особливо за відсутності IgG антитіл до *T. gondii*.

Для зниження ризику зараження токсоплазмозом ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід рекомендувати не вживати сире або недостатньо термічно оброблене м'ясо, зокрема недостатньо термічно оброблену баранину, яловичину, свинину, або оленину, а також не споживати сирі молюски, між ними устриці та мідії (ВІІ). Баранину, яловичину, оленину та свинину слід готувати до досягнення температури всередині шматка 165°F-170°F = 74-76°C (24) (за термічної обробки в умовах температури 74-76°C м'ясо втрачає рожеве забарвлення на розрізі, що можна розглядати як практичний показник досягнення необхідної температури). Для зниження ризику зараження токсоплазмозом ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід ретельно мити руки після контакту з сирим м'ясом, робіт в саду або інших контактів із ґрунтом; також їм слід добре мити фрукти та овочі, які вони планують вживати в сирому вигляді (ВІІ). ВІЛ-інфікованим пацієнтам, у яких відсутні антитіла до *T. gondii* та які мають кішку, не слід чистити кошачі туалети.. Якщо такі пацієнти вимушені чистити кошачий туалет самостійно, їм слід ретельно мити руки після цього (ВІІ). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід радити не випускати кішку із дому, а також не торкатись та не приводити додому бродячих кішок (ВІІ). Кішок слід годувати сухим чи консервованим кормом, або їжею зі столу, яка пройшла належну термічну обробку; сире м'ясо, м'ясо без достатньої термічної обробки давати не можна (ВІІ). Не слід радити пацієнту позбутись кішки або перевірити її на токсоплазмоз (АІІ).

### **Профілактика захворювання**

#### **Показання для первинної профілактики**

Пацієнтам із наявністю антитіл до *T. gondii* та вмістом CD4 клітин < 100 клітин/мкл, слід призначити профілактику ТЕ (АІІ) (25, 26).

Застосування триметоприму-сульфаметоксазолу (TMP-SMX) в таблетках з подвійною дозою - засіб, якому надається перевага при профілактиці пневмоцистної пневмонії, (ПІІ) - є ефективним і щодо ТЕ, отже рекомендується в профілактичній терапії (АІІ). Прийом TMP-SMX по одній таблетці, що містить подвійну дозу, тричі на тиждень, (ВІІІ). Якщо пацієнт не переносить TMP-SMX, рекомендованою альтернативою є призначення дапсону-піриметаміну та лейковорину – схема, яка є ефективною також і при ПІІ (ВІ) (27–29). Атоваквон, окремо,

або в комбінації із піриметаміном/лейковорином – дієва схема при ПП, та може застосовуватись і в цьому випадку (СІІ). Пентамідин у формі аерозолу не захищає від ТЕ і **не рекомендований** до застосування для запобігання токсоплазмозу (АІ) (25, 30).

Пацієнтам із відсутністю антитіл до *T. gondii*, які отримують профілактику ПП за схемами, які не є ефективними щодо ТЕ, наприклад пентамідин у формі аерозолу, слід проводити повторний аналіз на вміст антитіл IgG до *T. gondii*, коли вміст CD4 клітин знижується до рівня < 100 клітин/мкл, щоб з'ясувати, чи немає у них сероконверсії, оскільки поява антитіл означає ризик ТЕ. У разі сероконверсії слід починати профілактику ТЕ за вище описаними схемами (АІІ).

**Коментар робочої групи:** в Україні за станом на 01.02.2016р. дапсон, атоваквон, піриметамін, лейковорин не зареєстровані як лікарські засоби.

#### **Показання для припинення первинної профілактики**

Профілактику ТЕ дорослим та підліткам, які отримують АРТ, слід припинити після стабілізації вмісту CD4 клітин на рівні > 200 клітин/мкл протягом понад 3-х місяців (АІ). Дані численних досліджень за результатами спостережень (31–33) та двох рандомізованих досліджень свідчать про те, що ризик розвитку ТЕ є мінімальним у пацієнтів, які отримують АРТ за стабільного збільшення вмісту CD4 клітин з рівня < 200 клітин/мкл до > 200 клітин/мкл протягом понад 3-х місяців. Більшість залучених у цих дослідженнях пацієнтів отримували терапію із застосуванням інгібіторів протеази ВІЛ, медіанне значення вмісту CD4 клітин на час припинення профілактики становило > 300 клітин/мкл. На час припинення профілактики у більшості пацієнтів зберігалось пригнічення вмісту РНК ВІЛ до рівня, нижчого за межу визначення наявними методами аналізу; медіанна тривалість подальшого спостереження становила від 7 до 22 місяців. Ризик розвитку ТЕ є найбільшим для пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 100 клітин/мкл, ризик розвитку ТЕ у пацієнтів із вмістом CD4 клітин від 100 до 200 клітин/мкл, досліджений менш ретельно, ніж у пацієнтів із вмістом CD4 > 200 клітин/мкл. Отже, рекомендоване припинення профілактики після стабілізації вмісту CD4 клітин на рівні > 200 клітин/мкл. Після стабілізації вмісту CD4 клітин на рівні > 200 клітин/мкл протягом понад 3-х місяців, первинну профілактику ТЕ слід припинити, оскільки вона не забезпечує додаткову користь запобігання токсоплазмозу, а лише збільшує медикаментозне навантаження, ризик токсичного впливу та взаємодії лікарських засобів, вірогідність появи патогенних мікроорганізмів, резистентних до протимікробних засобів, та вартість лікування. Профілактику слід поновити в разі зменшення вмісту CD4 клітин до рівня менше 100 - 200 клітин/мкл (АІІІ). У разі прийняття рішення про припинення профілактики ПП у пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні від 100 до 200 клітин/мкл та недоступним для визначення рівнем РНК ВІЛ, слід перевірити наявність антитіл до токсоплазми, оскільки наявність таких антитіл в сироватці може свідчити про ризик розвитку ТЕ.

#### **Лікування**

Рекомендована терапія першої лінії ТЕ ґрунтується на комбінації піриметамін + сульфадіазин + лейковорин (АІ) (2, 36–38). Піриметамін проникає в паренхіму мозку навіть за відсутності запалення (39). Лейковорин знижує ймовірність розвитку явищ мієлотоксичності, асоційованої із отриманням піриметаміну (40). Піриметамін + кліндаміцин + лейковорин (АІ) (36, 37) – рекомендована альтернативна схема лікування пацієнтів із ТЕ, які не переносять сульфадіазин, або за відсутності відповіді на терапію першої лінії. Така схема не є ефективною щодо ПП, отже, при її застосуванні слід призначити додаткову терапію для запобігання ПП (АІІ) (дивись інформацію в розділі «Запобігання рецидиву»).

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання клінічної настанови, піриметамін, сульфадіазин, лейковорин не зареєстровані як лікарські засоби.

За результатами невеликого дослідження, проведеного із залученням 77 пацієнтів, повідомляється, що схема із застосуванням TMP-SMX є ефективною та краще переноситься, ніж з піриметаміном-сульфадіазином (41). Згідно із даними інших відкритих обсерваційних досліджень повідомляється про їхню однакову ефективність (42). Схема із застосуванням TMP-SMX характеризується меншою ефективністю *in vitro*, досвід її застосування в зв'язку із токсоплазмозом у розвинутих країнах є обмеженим; проте призначення такої схеми може розглядатись за наявності ґрунтовної причини не застосовувати піриметамін + сульфадіазин (ВІ).

Для пацієнтів, які не можуть приймати ліки перорально, відсутні належним чином досліджені варіанти лікування. Не існує форм піриметаміну для парентерального введення, єдиним широкодоступним сульфаніламідом є сульфаметоксазол, компонент TMP-SMX. Окремі спеціалісти застосовують TMP-SMX для парентерального введення (ВІ), або піриметамін для перорального прийому + кліндаміцин для парентерального введення (СІІІ) як терапію першої лінії для пацієнтів із важким захворюванням, яким необхідна парентеральна терапія.

Ефективність поданих нижче схем лікування пацієнтів із ТЕ продемонстрована принаймні в двох нерандомізованих, неконтрольованих дослідженнях, хоча їх ефективність порівняно з раніше рекомендованими схемами невідома: атоваквон (під час прийому їжі або харчових додатків) плюс, або піриметамін + лейковорин або сульфадіазин як самостійна терапія (ВІІ) (43, 44, 45) (при ізольованому застосуванні атоваквону спеціалістам слід усвідомлювати, що абсорбція препарату у різних пацієнтів істотно варіює; вміст в плазмі крові > 18,5 мкг/мл асоціюється із збільшенням частоти відповіді, але визначення вмісту в реальних клінічних умовах є неможливим) (44–46); та азитроміцин + піриметамін + лейковорин щоденно (СІІ) (47, 48).

За результатами досліджень в малих когортах та описом окремих випадків або серій випадків, є повідомлення про ефективне лікування пацієнтів, хворих на ТЕ, за такими схемами: кларитроміцин + піриметамін (СІІІ) (49); 5-фторурацил + кліндаміцин (СІІІ) (50); дапсон + піриметамін + лейковорин (СІІІ) (51); та міноциклін або доксіциклін в комбінації із піриметаміном плюс лейковорином, сульфадіазином або кларитроміцином (СІІІ) (52, 53). Хоча кларитроміцин в єдиному оприлюдненому дослідженні застосовувався дозою 1 г двічі на добу, прийом препарату в дозах > 500 мг асоціювався із зростанням смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували лікування в зв'язку із дисемінованим комплексом *Mycobacterium avium*. Застосування кларитроміцину дозою > 500 мг двічі на день **не рекомендоване** (ВІІІ).

Клінічна відповідь на терапію, призначену в зв'язку із гострим захворюванням, спостерігається у 90% пацієнтів, хворих на ТЕ, протягом 14 днів після початку належного лікування в зв'язку із токсоплазмозом (2). Причини невдачі терапії не доведені; невідомо, зумовлені такі невдачі недотриманням рекомендацій чи іншими факторами, наприклад, протимікробною резистентністю збудника. Терапію в зв'язку із ТЕ слід продовжувати за наявності клінічного або радіологічного покращення протягом, щонайменше, 6 тижнів (ВІІ) (1–4). Триваліший курс може бути доцільним при поширеному захворюванні, за клінічними або рентгенологічними ознаками, або при неповній відповіді через 6 тижнів. Після завершення гострої фази лікування всім пацієнтам слід продовжувати хронічну підтримувальну терапію, як зазначено нижче (див. розділ «Запобігання рецидиву»). Радіологічним показником успішного лікування є повне зникнення вогнищ за розміром та контрастним підсиленням, хоча невеличкі шрами можуть зберігатись довічно. Допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів, як-от дексаметазон, слід призначати лише пацієнтам, хворим на ТЕ, за наявності клінічних показань, в зв'язку із мас-ефектом, асоційованим із локальними вогнищами або набряком (ВІІІ). При застосуванні кортикостероїдів необхідна обережність щодо встановлення діагнозу

токсоплазмозу ЦНС за результатом відповіді на лікування, оскільки при первинній лімфомі ЦНС можлива клінічна та радіологічна відповідь на кортикостероїди; необхідний постійний моніторинг стану пацієнтів при зниженні дози кортикостероїдів. Крім того, кортикостероїди слід відмінити одразу, щойно це клінічно доцільно, враховуючи їх здатність викликати імуносупресію. Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів, які отримують кортикостероїди, для своєчасного виявлення інших опортуністичних інфекцій (ОІ), зокрема цитомегаловірусного ретиніту та ТБ.

Слід призначати протисудомні засоби пацієнтам, хворим на ТЕ, із епілепсією в анамнезі (АІІ), але **їх не слід застосовувати** із профілактичною метою в терапії усіх пацієнтів (ВІІ). У разі призначення протисудомних засобів вони повинні застосовуватись принаймні весь період гострого перебігу захворювання.

### **Особливості початку АРТ**

Відсутні доказові свідчення, на яких могли б ґрунтуватись рекомендації щодо початку АРТ пацієнтам, хворим на ТЕ. Однак багато лікарів вважають за доцільне починати АРТ через 2–3 тижні після діагностування токсоплазмозу (СІІ), враховуючи, що в контрольованому дослідженні, проведеному із залученням 282 пацієнтів, хворих на ОІ, окрім ТБ (із них лише 5% пацієнтів, хворих на токсоплазмоз), спостерігалась менша частота випадків прогресування СНІД або смерті (вторинний кінцевий критерій дослідження) в групі пацієнтів, яким АРТ була призначена раніше (медіана періоду–12 днів після початку терапії у зв'язку із ОІ), порівняно з показниками групи з відкладеною (медіана періоду–45 днів) АРТ терапією(54).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Зміна титру антитіл не є діагностичним критерієм для моніторингу відповіді на терапію. Необхідний постійний моніторинг пацієнтів, хворих на ТЕ, для своєчасного виявлення побічних явищ, клінічного та радіологічного покращення (АІІ). Часті ознаки токсичного впливу піриметаміну, як-от шкірні висипи, нудота, пригнічення функцій кісткового мозку (нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія), можуть купіюватись збільшенням дози лейковорину до 10, 25 або 50 мг 4 рази на добу (СІІ).

Частими ознаками токсичного впливу сульфадіазину є шкірні висипи, лихоманка, лейкопенія, гепатит, нудота, блювота, діарея, ниркова недостатність та кристалурія. Частими ознаками токсичного впливу кліндаміцину є лихоманка, шкірні висипи, нудота, діарея (числі між ними і псевдомембранозний коліт або діарея, асоційована із токсинами *Clostridium difficile*) та гепатотоксичність. Частими ознаками токсичного впливу TMP-SMX є шкірні висипи, лихоманка, лейкопенія, тромбоцитопенія та гепатотоксичність.

Частими ознаками токсичного впливу атоваквону є нудота, блювота, діарея, шкірні висипи, головний біль, гіперглікемія та лихоманка. Слід ретельно оцінювати можливу взаємодію лікарських засобів протисудомної та антиретровірусної дії; за потреби необхідна корекція дози або призначення іншого протисудомного засобу.

Явища СВІС, асоційовані із ТЕ, спостерігались рідко (приблизно 5% в одному повідомленні) (55–57). Через рідкість СВІС явищ, асоційованих із ТЕ, розробити рекомендації із лікування в таких випадках важко.

### **Заходи в разі невдачі терапії**

Нагально рекомендується розглянути можливість проведення біопсії мозку пацієнтам, яким біопсія не проводилась до початку терапії, і у яких відсутня відповідь на початкову терапію в зв'язку із ТЕ (ВІІ), визначена як клінічне або радіологічне погіршення протягом першого тижня, всупереч адекватній терапії, або у яких відсутнє клінічне покращення через 10–14 днів. Доцільність переведення пацієнта на альтернативну терапію, описану вище, слід розглядати у

разі підтвердження діагнозу ТЕ результатами гістологічного аналізу біоптату головного мозку, або позитивного результату визначення *T. gondii* методом ПЛР у зразку спинномозкової рідини (ВІІ). Для пацієнтів, які дотримуються рекомендованого терапевтичного режиму, рецидиви захворювання при отриманні вторинної підтримувальної терапії, після початкової клінічної або радіологічної відповіді, не характерні.

### **Профілактика рецидиву**

#### ***Показання для вторинної профілактики***

Пацієнтам, які завершили курс терапії першої лінії в зв'язку із ТЕ, слід призначати постійну підтримувальну супресивну терапію (АІ) (36, 37) аж до відновлення імунітету, на фоні прийому АРТ, що є підставою для відміни терапії. Комбінація піриметамін + сульфадіазин + лейковорин є дуже ефективною в ролі супресивної терапії пацієнтів, хворих на ТЕ (АІ), а також як профілактика ПП (АІІ). Хоча стандартним режимом прийому сульфадіазину є прийом чотири рази на день, дані фармакокінетичного дослідження свідчать про біоеквівалентність результатів прийому однакової добової дози два або чотири рази на добу (58), а обмежений клінічний досвід свідчить про ефективність прийому двічі на добу (59). Піриметамін + кліндаміцин часто застосовується в супресивній терапії пацієнтів, хворих на ТЕ, які не переносять сульфаніламідів (ВІ). Через високу частоту невдач терапії із застосуванням меншої дози (36), рекомендоване призначення кліндаміцину дозою 600 мг через кожні 8 годин (СІІІ). Оскільки така схема не забезпечує захисту від ПП (АІІ), необхідне застосування додаткового засобу, наприклад, аерозольного пентамідину. Атоваквон, ізольовано або в комбінації із піриметаміном чи сульфадіазиним, ефективний як щодо ТЕ (45, 46), так і стосовно ПП (60) (ВІІ), але суттєво дорожчий. Дані невеликого неконтрольованого дослідження, проведеного серед пацієнтів, які отримували АРТ протягом 13 місяців (медіана), свідчать про можливість застосування TMP-SMX в супресивній терапії для зменшення медикаментозного навантаження (61).

Хоча немає даних стосовно ефективності тривалої супресивної терапії альтернативними схемами, описаними вище, лікарі можуть розглянути доцільність їх застосування за неможливості застосування рекомендованих препаратів (СІІІ).

#### ***Показання для припинення вторинної профілактики***

Для дорослих та підлітків, які отримують постійну підтримувальну терапію ТЕ, ризик рецидиву ТЕ є невисоким, якщо вони успішно завершили курс терапії першої лінії в зв'язку із ТЕ, у них відсутні симптоми та ознаки ТЕ, та стабільно зберігається кількість CD4 клітин на рівні > 200 клітин/мкл протягом 6 місяців після АРТ (32, 35, 62, 63). Припинення постійної підтримувальної терапії таким пацієнтам можна вважати виправданим, хоча і є повідомлення про окремі випадки рецидиву. Рекомендація ґрунтується на даних досліджень за результатами спостережень обмеженої кількості пацієнтів та даних одного рандомізованого клінічного дослідження, а також із урахуванням численних сукупних даних, які свідчать про безпеку відміни вторинної профілактики інших ОІ на просунутій стадії захворювання (ВІ). Як один із заходів визначення можливості відміни терапії, окремі спеціалісти рекомендують проведення МРТ головного мозку для підтвердження відсутності вогнищ.

Вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) в зв'язку із ТЕ слід відновлювати, якщо кількість CD4 клітин зменшується до рівня < 200 клітин/мкл (АІІІ).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Інформація стосовно базового серологічного статусу *T. gondii* (вмісту IgG) вагітної ВІІ-інфікованої жінки повинна бути задокументована. Щоб розрізнити первинне інфікування *T. gondii* від хронічної інфекції проводяться численні серологічні аналізи, зокрема визначення

вмісту антитіл IgG, IgM, IgA та IgE; здатності IgG зв'язуватись із специфічним антигеном; а також диференційні тести аглютинації (64, 65). Ведення ВІЛ-інфікованих жінок, у яких підозрюється або підтверджене первинне інфікування *T. gondii* під час вагітності, повинне здійснюватись сумісно із спеціалістом акушером-гінекологом чи іншим спеціалістом, здатним належним чином інтерпретувати лабораторні аналізи (ВІІ) (65, 66) (наприклад, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasmosis Serology Laboratory; Palo Alto, CA; <http://www.pamf.org/serology/> за телефоном 650-853-4828; або адресою [toxolab@pamf.org](mailto:toxolab@pamf.org); та National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study; Chicago, IL; <http://www.uchospitals.edu/specialties/infectious-diseases/toxoplasmosis/> за телефоном 773-834-4131 та адресою [rmcleod@midway.uchicago.edu](mailto:rmcleod@midway.uchicago.edu)).

Особливості діагностики токсоплазмозу у жінок під час вагітності є такими ж, як у не вагітних жінок.

Показання для призначення лікування в зв'язку із *T. gondii* під час вагітності повинні ґрунтуватись на підтвердженому або підозрюваному симптоматичному захворюванні у матері, із урахуванням ризику передачі збудника від матері до плода. Лікування матері, хворої на ТЕ, здійснюється за тими ж принципами, що і не вагітних дорослих (ВІІ), зокрема із застосуванням піриметамін + сульфадіазин + лейковорин (АІ) (2, 36–38). Вважається також, що така схема запобігає передачі *T. gondii* від матері до дитини та може бути терапевтичною для ураженого плода (65).

Хоча введення піриметаміну асоціюється із вадами розвитку плода у тварин, дані, отримані для людини, не свідчать про збільшення ризику вад розвитку, отже, його можна призначати жінкам в першому триместрі вагітності (67–71). Застосування сульфадіазину також вважається безпечним під час вагітності (72). Рандомізоване контрольоване дослідження, дані якого були оприлюднені в 1956 році, встановило, що при профілактичному введенні передчасно народженим дітям пеніциліну/сульфісоксазолу вірогідно зростає ризик смертності, зокрема від ядерної жовтяниці, порівноннй із показниками для дітей, які отримували окситетрациклін (73). Враховуючи ці дані, окремих лікарів турбує ризик розвитку ядерної жовтяниці у новонароджених, чий матері отримували сульфаніламідів ( між ними і сульфадіазин) незадовго до пологів, хоча відсутні дані сучасних досліджень, які б свідчили про наявність зв'язку між отриманням сульфаніламідів матір'ю в третьому триместрі вагітності та смертю або ядерною жовтяницею новонароджених.

Рекомендованим альтернативним режимом для пацієнток, хворих на ТЕ, які не переносять терапію першої лінії, а також у разі відсутності відповіді на таку терапію, є піриметамін + кліндаміцин + лейковорин (АІ) (36, 37). Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів кліндаміцин зарахований до Категорії В і вважається безпечним під час вагітності. За необхідності можливе застосування атоваквону. Дані щодо застосування атоваквону у людей є обмеженими, проте в доклінічних дослідженнях токсичність продемонстрована не була (68).

Хоча внутрішньоутробна передача *T. gondii* плоду відбувається лише за наявності гострого захворювання у імунокомпетентної пацієнтки, є повідомлення про окремі випадки передачі при реактивації хронічної інфекції у ВІЛ-інфікованих жінок із важкою імуносупресією (70, 74). ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності із ознаками первинного інфікування токсоплазмою або із активним токсоплазмозом, зокрема із ТЕ, слід скерувати на консультацію до відповідних спеціалістів (ВІІ). Ретельне ультразвукове обстеження плода, зокрема для виявлення гідроцефалії, кальцифікації мозку та затримки росту, слід проводити ВІЛ-інфікованим жінкам у разі підозри на первинну або симптоматичну реактивацію *T. gondii* під час вагітності (АІІ) (65). Амніоцентез, здається, не збільшує ризик перинатальної передачі ВІЛ, зокрема у жінок,



які отримують ВААРТ (75). Отже, необхідно розглядати доцільність ПЛР амніотичної рідини жінок під час вагітності, які отримують АРТ, за наявності серологічних свідчень набутої інфекції, а також якщо ультразвукові дані свідчать про інфікування плода *T. gondii*(VIII) (65). Оскільки ризик передачі збудника при хронічній латентній інфекції є низьким, регулярне обстеження для підтвердження інфікування плода методом амніоцентезу не рекомендоване.

**Коментар робочої групи:** згідно чинного на момент написання клінічної настанови Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини»: проведення амніоцентезу і біопсії хоріона здійснюється за показаннями. Окрім інших ризиків, пов'язаних з виконанням амніоцентезу і біопсії хоріона, виникає ризик передачі ВІЛ плоду. Знизити його можна за допомогою вчасно призначеної АРТ. Амніоцентез і біопсію хоріона слід відкласти до проведення АРТ і пригнічення реплікації вірусу.

Педіатрів слід інформувати про наявність у ВІЛ-інфікованої матері підозри або підтвердженої інфекції *T. gondii*, щоб обстежити новонароджених на вроджене інфікування (AIII).

TMP-SMX може призначатись для первинної профілактики ТЕ, так само як і ПП (AIII). Слід співставляти ризики застосування TMP-SMX в першому триместрі, які описані в розділі, присвяченому ПП, та ризики ТЕ. Показання для призначення вторинної профілактики є такими ж, як і для не вагітних жінок. Як уже зазначалось вище, застосування піриметаміну та сульфадіазину під час вагітності вважається безпечним. Кліндаміцин, замість сульфадіазину, може призначатись жінкам, які не переносять сульфаніламідів. Відомо, що дапсон проникає крізь плаценту (76, 77). Протягом кількох останніх десятиріч дапсон (для первинної профілактики) безпечно застосовувався під час вагітності для лікування прокази, малярії та різних дерматологічних захворювань (77, 78). За довготривалої терапії існує ризик помірного гемолізу у матері та потенційний, хоча надзвичайно низький, ризик гемолітичної анемії у плода із дефіцитом Г6ФД (79).

Враховуючи, що ризик внутрішньоутробної передачі ВІЛ зменшується на 6-8% на кожен тиждень отримання АРТ, лікарям слід розглянути доцільність негайного призначення АРТ вагітним жінкам, у яких діагностовано ТЕ, і які АРТ ще не отримують.(VIII) (80, 81). Оскільки внутрішньоутробна передача ВІЛ асоціюється із вірусемією ВІЛ в період 30 тижня вагітності (+/- 4 тижні), наполегливо рекомендується негайне призначення АРТ жінкам, у яких ТЕ діагностовано в третьому триместрі (AIII) (82).

Лікарям, які надають допомогу ВІЛ-інфікованим жінкам до початку вагітності, слід радити пацієнткам відкласти вагітність до можливості безпечної відміни профілактики ТЕ (VIII).

## **Рекомендації щодо профілактики та лікування енцефаліту, асоційованого із *Toxoplasma gondii***

### **Запобігання першому епізоду енцефаліту, асоційованого із *Toxoplasma gondii*(первинна профілактика)**

#### Показання для початку первинної профілактики:

- Пацієнти із наявністю IgG до *T. gondii* із вмістом CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup>(AII)
- Пацієнтам, у яких відсутні антитіла до *T. gondii* і які отримують профілактику в зв'язку із ПП; схемою, не ефективною при токсоплазмозі, слід проводити повторне серологічне дослідження, для визначення наявності антитіл до *T. gondii*, в разі зниження вмісту CD4

клітин до рівня  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> (СІІІ)

- У разі сероконверсії слід призначати профілактичне лікування токсоплазмозу (АІІ)

**Примітка:** Усі схеми, рекомендовані для запобігання 1-му епізоду токсоплазмозу, ефективні також і для запобігання ПП.

Рекомендована терапія:

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, щоденно (АІІ)

Альтернативна терапія:

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, тричі на тиждень (ВІІІ) або
- TMP-SMX, 1 доза, п/о, щоденно (ВІІІ), або
- Дапсон<sup>а</sup>, по 50 мг на добу, п/о, щоденно + (піриметамін, по 50 мг + лейковорин, по 25 мг), п/о, 1 раз на тиждень (ВІ) або
- (Дапсон<sup>а</sup>, по 200 мг + піриметамін, по 75 мг, + лейковорин, по 25 мг), п/о, 1 раз на тиждень (ВІ) або
- Атоваквон<sup>б</sup>, по 1500 мг, п/о, щоденно (СІІІ) або
- (Атоваквон<sup>б</sup>, по 1500 мг + піриметамін, по 25 мг, + лейковорин, по 10 мг), п/о, щоденно (СІІІ).

Показання для припинення первинної профілактики:

- Стабільний вміст CD4 клітин на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом принаймні 3-х місяців, у відповідь на АРТ (АІ)

Показання для відновлення первинної профілактики:

- Вміст CD4 клітин від  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ)

### **Лікування токсоплазмозового енцефаліту**

Рекомендована терапія (АІ):

- Піриметамін, 200 мг, п/о, одноразово, наступна доза визначається із урахуванням маси тіла:
  - Маса тіла  $\leq 60$  кг: піриметамін, по 50 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин, по 1000 мг, п/о, кожні 6 годин + лейковорин, по 10–25 мг, п/о, щоденно (можливе збільшення дози до 50 мг, один або два рази на добу)
  - Маса тіла  $> 60$  кг: піриметамін, по 75 мг, п/о щоденно + сульфадіазин, по 1500 мг, п/о, кожні 6 годин + лейковорин, по 10–25 мг, п/о, щоденно (можливе збільшення дози до 50 мг, один або два рази на добу)

Альтернативна терапія:

- Піриметамін (лейковорин)<sup>в</sup> + кліндаміцин, по 600 мг, в/в або п/о, через кожні 6 годин (АІ); схема рекомендована пацієнтам, які не переносять сульфадіазин, або у яких відсутня відповідь на піриметамін-сульфадіазин; слід додати ще один компонент для профілактики ПП, або
- TMP-SMX (TMP, по 5 мг/кг та SMX, по 25 мг/кг) (в/в або п/о), двічі на день (ВІ), або
- Атоваквон<sup>б</sup>, по 1500 мг, п/о, двічі на добу + піриметамін (лейковорин)<sup>в</sup> (ВІІ), або
- Атоваквон<sup>б</sup>, по 1500 мг, п/о, двічі на добу + сульфадіазин<sup>г</sup> (ВІІ), або
- Атоваквон<sup>б</sup>, по 1500 мг, п/о, двічі на добу (ВІІ), або
- Піриметамін (лейковорин)<sup>в</sup> + азитроміцин, по 900–1200 мг, п/о, щоденно (СІІ)

Загальна тривалість лікування гострого захворювання:

- Принаймні 6 тижнів (**ВІ**); можлива більша тривалість терапії у разі дисемінованого захворювання, за клінічними або рентгенологічними показниками або за неповної відповіді через 6 тижнів.
- Після завершення гострої фази всім пацієнтів слід продовжувати хронічну підтримувальну терапію, як зазначено нижче

**Постійна підтримувальна терапія енцефаліту, викликаного *Toxoplasma gondii***

Рекомендована терапія:

- Піриметамін, по 25–50 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин, по 2000–4000 мг, п/о, на добу (із розподілом на 2–4 прийоми) + лейковорин, по 10–25 мг, п/о, щоденно (**АІ**)

Альтернативна терапія:

- Кліндаміцин, по 600 мг, п/о, через кожні 8 годин + (піриметамін, по 25–50 мг + лейковорин, по 10–25 мг), п/о щоденно (**ВІ**); слід додавати ще один компонент для профілактики ПП (**АІІ**), або
- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о двічі на добу (**ВІІ**), або
- Атоваквон<sup>б</sup>, по 750-1500 мг, п/о, двічі на добу + (піриметамін, по 25 мг + лейковорин, по 10 мг), п/о, щоденно, або
- Атоваквон<sup>б</sup>, по 750-1500 мг, п/о, двічі на добу + сульфадіазин, по 2000–4000 мг, п/о щоденно (із розподілом на 2–4 прийоми) (**ВІІ**), або
- Атоваквон<sup>б</sup>, по 750 -1500 мг, п/о, двічі на добу (**ВІІ**)

Показання для припинення постійної підтримувальної терапії:

- Успішне завершення курсу терапії першої лінії, відсутність симптомів та ознак ТЕ, стабілізація вмісту CD4 клітин на рівні > 200 клітин/мм<sup>3</sup> у відповідь на АРТ (**ВІ**)

**Критерії для поновлення вторинної профілактики/постійної підтримувальної терапії**

- Вміст CD4 клітин на рівні < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (**АІІ**)

**Інші рекомендації/коментарі:**

- Допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів (наприклад, дексаметазону), слід призначати лише за наявності клінічних показань у зв'язку із мас-ефектом, асоційованим із локальними вогнищами або набряком (**ВІІІ**); відмінити терапію слід за першої клінічної можливості.
- Протисудомні препарати слід призначати лише пацієнтам із судомою в анамнезі (**ВІІІ**) та застосовувати принаймні під час гострого захворювання; протисудомні препарати **не слід застосовувати** для профілактики судом (**ВІІІ**).

- а Якщо можливо, слід перевіряти наявність дефіциту П6ФД до призначення дапсону. За наявності дефіциту П6ФД слід обирати альтернативні лікарські засоби.
- б Атоваквон слід приймати під час прийому їжі або харчових додатків, щоб забезпечити належну абсорбцію засобу в формі для перорального прийому.
- в Дози піриметаміну та лейковорину: відповідають рекомендованим дозам при гострому захворюванні.
- г Дози сульфадіазину: відповідають рекомендованим дозам при гострому захворюванні, із урахуванням маси тіла.

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія, CD4 = CD4 Т лімфоцити; Г6ФД = глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; IgG = імуноглобулін G; в/в = внутрішньовенно, ПП = пневмоцистна пневмонія; п/о = перорально, ТЕ – токсоплазмозний енцефаліт; TMP-SMX = триметоприм-сульфаметоксазол.

## Літературні джерела:

1. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet*. Apr 9 1983;1(8328):781-784. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6132129>.
2. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med*. Sep 30 1993;329(14):995-1000. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366923>.
3. Wong B, Gold JW, Brown AE, et al. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Intern Med*. Jan 1984;100(1):36-42. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6691657>.
4. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Apr 1993;6(4):414-418. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455146>.
5. Mathews WC, Fullerton SC. Use of a clinical laboratory database to estimate *Toxoplasma* seroprevalence among human immunodeficiency virus-infected patients. Overcoming bias in secondary analysis of clinical records. *Arch Pathol Lab Med*. Aug 1994;118(8):807-810. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8060230>.
6. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg*. Sep 2007;77(3):405-410. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827351>.
7. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2001;33(10):1747-1755. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595976>.
8. Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis*. Jan 1996;173(1):91-97. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8537688>.
9. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*. Aug 17 1984;252(7):913-917. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6748191>.
10. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2009;49(6):878-884. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663709>.
11. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 2005;192(2):564-571. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15696004>.
12. Kupfer MC, Zee CS, Colletti PM, Boswell WD, Rhodes R. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. *Magn Reson Imaging*. 1990;8(1):51-57. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2325518>.
13. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med*. Oct 15 1995;123(8):594-598. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677300>.
14. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, et al. Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov 1994;15(10):1885-1894. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7863938>.
15. Gray F, Gherardi R, Wingate E, et al. Diffuse "encephalitic" cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases. *J Neurol*. Jul 1989;236(5):273-277. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2760644>.
16. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS*. Nov 1996;10(13):1521-1527. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931787>.
17. Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum Pathol*. Aug 1981;12(8):690-698. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7026410>.
18. Novati R, Castagna A, Morsica G, et al. Polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* DNA in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with focal brain lesions. *AIDS*. Dec 1994;8(12):1691-1694. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888118>.
19. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. Jan 1997;11(1):1-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9110070>.

20. Mesquita RT, Ziegler AP, Hiramoto RM, Vidal JE, Pereira-Chioccola VL. Real-time quantitative PCR in cerebrotoxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Microbiol.* Jun 2010;59(Pt6):641-647. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150319>.
21. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology.* Mar 1997;48(3):687-694. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065549>.
22. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, et al. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* Feb 1999;17(2):554-560. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080599>.
23. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* Jan 15 1999;52(2):253-260. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9932940>.
24. U.S. Department of Health and Human Services. FoodSafety.gov: your gateway to federal food safety information. Available at <http://www.foodsafety.gov>. Accessed October 16, 2015.
25. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* Jul 15 1992;117(2):106-111. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351371>.
26. Miro JM, Murray HW, Katlama C. Toxoplasmosis. In: Dolin R, ed. *AIDS Therapy*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008:659-681.
27. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med.* May 15 1995;122(10):755-761. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717598>.
28. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii pneumonia* and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* Mar 1995;20(3):531-541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756472>.
29. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii pneumonia* and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. *N Engl J Med.* May 27 1993;328(21):1514-1520. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479488>.
30. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. with the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A randomized trial of three anti-*Pneumocystis* agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* Mar 16 1995;332(11):693-699. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854375>.
31. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis.* Aug 2000;182(2):611-615. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915098>.
32. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS.* Sep 10 1999;13(13):1647-1651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509565>.
33. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* Jun 24 2000;355(9222):2217-2218. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881897>.
34. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii pneumonia* and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* May 2000;181(5):1635-1642. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823763>.
35. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* Jul 1 2006;43(1):79-89. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758422>.
36. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* Feb 1996;22(2):268-275. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838183>.
37. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med.* Jan 1 1992;116(1):33-43. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727093>.

38. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med.* Jan 1988;84(1):94-100. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3337134>.
39. Leport C, Meulemans A, Robine D, Dameron G, Vilde JL. Levels of pyrimethamine in serum and penetration into brain tissue in humans. *AIDS.* Sep 1992;6(9):1040-1041. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1388895>.
40. Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for *Toxoplasma* encephalitis are associated with better outcome. *J Infect Dis.* May 1996;173(5):1294-1295. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627092>.
41. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* Jun 1998;42(6):1346-1349. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624473>.
42. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994–2006. *Am J Trop Med Hyg.* Apr 2009;80(4):583-587. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346380>.
43. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. *AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. Clin Infect Dis.* May 2002;34(9):1243-1250. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941551>.
44. Kovacs JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. *Lancet.* Sep 12 1992;340(8820):637-638. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1355212>.
45. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis.* Mar 1997;24(3):422-429. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114194>.
46. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS.* Sep 1996;10(10):1107-1112. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874627>.
47. Saba J, Morlat P, Raffi F, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Nov 1993;12(11):853-856. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112357>.
48. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS.* Mar 30 2001;15(5):583-589. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316995>.
49. Fernandez-Martin J, Leport C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* Oct 1991;35(10):2049-2052. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1836943>.
50. Dhiver C, Milandre C, Poizot-Martin I, Drogoul MP, Gastaut JL, Gastaut JA. 5-Fluoro-uracil-clindamycin for treatment of cerebral toxoplasmosis. *AIDS.* Jan 1993;7(1):143-144. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442914>.
51. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, Rouverix B, Pocard JJ. Anti-*Toxoplasma* effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother.* Feb 1991;35(2):252-255. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2024957>.
52. Lacassin F, Schaffo D, Perronne C, Longuet P, Leport C, Vilde JL. Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* Jan 1995;39(1):276-277. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7695324>.
53. Hagberg L, Palmertz B, Lindberg J. Doxycycline and pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(1):157-160. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8460343>.
54. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440326>.
55. Pfeffer G, Prout A, Hooge J, Maguire J. Biopsy-proven immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS and cerebral toxoplasmosis. *Neurology.* Jul 28 2009;73(4):321-322. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636053>.
56. Tremont-Lukats IW, Garciaarena P, Juarbe R, El-Abassi RN. The immune inflammatory reconstitution syndrome and central nervous system toxoplasmosis. *Ann Intern Med.* May 5 2009;150(9):656-657. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414855>.

57. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 2011;82(6):691-693. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660912>.
58. Jordan MK, Burstein AH, Rock-Kress D, et al. Plasma pharmacokinetics of sulfadiazine administered twice daily versus four times daily are similar in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2004;48(2):635-637. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742225>.
59. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Feb 2000;19(2):89-95. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746493>.
60. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. Dec 24 1998;339(26):1889-1895. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862944>.
61. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jun 18 2004;18(9):1342-1344. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362670>.
62. Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Mar 10 2000;14(4):383-386. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770540>.
63. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, et al. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. Jul 2006;12(7):666-671. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16774564>.
64. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. Feb 15 2002;185 Suppl 1:S73-82. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865443>.
65. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. Aug 15 2008;47(4):554-566. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18624630>.
66. Mitchell CD, Erlich SS, Mastrucci MT, Hutto SC, Parks WP, Scott GB. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatr Infect Dis J*. Jul 1990;9(7):512-518. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2371084>.
67. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Saf*. 2007;30(6):481-501. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536875>.
68. Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf*. Jan 2006;1(1):1-15. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690910>.
69. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis*. Jun 1994;18(6):853-861; quiz 862. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8086543>.
70. Dunn CS, Beyer C, Kieny MP, et al. High viral load and CD4 lymphopenia in rhesus and cynomolgus macaques infected by a chimeric primate lentivirus constructed using the env, rev, tat, and vpu genes from HIV-1 Lai. *Virology*. Sep 15 1996;223(2):351-361. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8806570>.
71. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Jul-Aug 2001;95(4):424-428. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579889>.
72. Baskin CG, Law S, Wenger NK. Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy: does it increase the risk of kernicterus in the newborn? *Cardiology*. 1980;65(4):222-225. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7388849>.
73. Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN, Silverman WA. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics*. Oct 1956;18(4):614-625. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13370229>.
74. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Sep 1996;68(1-2):93-96. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886688>.
75. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 2009;200(2):160 e161-169. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986640>.
76. Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet*. Jul-Aug 1986;11(4):299-315. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3530584>.
77. Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F. Dapsone therapy for malaria during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Drug Saf*. 2004;27(9):633-648. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15230645>.

78. Newman RD, Parise ME, Slutsker L, Nahlen B, Steketee RW. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. Jun 2003;8(6):488-506. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791054>.
79. Thornton YS, Bowe ET. Neonatal hyperbilirubinemia after treatment of maternal leprosy. *South Med J*. May 1989;82(5):668. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717998>.
80. Hoffman RM, Black V, Technau K, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy duration and regimen on risk for mother-to-child transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. May 1 2010;54(1):35-41. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216425>.
81. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. Jan 11 2008;22(2):289-299. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18097232>.
82. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRSCO1). *Clin Infect Dis*. Feb 15 2010;50(4):585-596. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070234>



## Криптоспоридіоз

(останні зміни внесені 17 червня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

Збудником криптоспоридіозу є різні види найпростіших одноклітинних мікроорганізмів роду *Cryptosporidium*, які уражають слизові оболонки кишківника, типовим симптомом захворювання є діарея. *Cryptosporidium* можуть також уражати й інші ділянки шлунково-кишкового тракту та інші органи, особливо в осіб із пригніченою імунною системою. Значна імуносупресія, переважно при рівні CD4 Т лімфоцитів (CD4 клітин) < 100 клітин/мкл (1), асоціюється із найбільшим ризиком тривалого, важкого або позакишкового криптоспоридіозу. Найчастішими збудниками захворювання у людини є три види - *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum* та *Cryptosporidium meleagridis*. Збудником захворювання, як правило, є один із видів, але можливі й змішані інфекції (2).

Криптоспоридіоз є головною причиною хронічної діареї у хворих на СНІД в країнах, що розвиваються, де при діареї мікроорганізм виявляють в калі до 74% пацієнтів (3). У розвинутих країнах, завдяки низькому рівню зараження навколишнього середовища та широкій доступності ефективної антиретровірусної терапії (АРТ), частота криптоспоридіозу знизилась та становить < 1 випадку на 1000 пацієнто-років у хворих на СНІД (4). Інфікування відбувається внаслідок потрапляння всередину ооцист *Cryptosporidium*. Життєздатні ооцисти потрапляють в організм людини внаслідок безпосереднього контакту із інфікованою або хворою на діарею людиною чи твариною. Ооцистами може бути заражена вода в штучних водоймищах, як-от плавальні басейни або ставки, а також водопровідна вода, всупереч стандартному хлоруванню (дивись Додаток: «Ризики, зумовлені їжею та водою»). Частинами є випадки зараження від людини, особливо серед активних ЧСЧ.

### Клінічна маніфестація

#### Клінічні прояви

У пацієнтів із криптоспоридіозом найчастіше спостерігається гострий або підгострий початок з водянистою діареєю, яка може супроводжуватись нудотою, блювотою та спазмами в нижній частині живота. Ступінь важкості може варіювати від безсимптомного захворювання до профузної, холероподібної діареї. Найважчі симптоми спостерігаються у пацієнтів із пригніченою імунною системою, натомість у осіб із здоровою імунною системою типовою є транзиторна діарея без інших ознак захворювання. Лихоманка спостерігається приблизно у третини пацієнтів, часто спостерігається порушення всмоктування. При інфікуванні *Cryptosporidium* епітелію жовчовивідних шляхів та протоків підшлункової залози можливий розвиток склерозуючого холангіту та панкреатиту, внаслідок папілярного стенозу, зокрема у пацієнтів із тривалим захворюванням та низьким вмістом CD4 клітин (5–8). Є також повідомлення про випадки ураження легень (9, 10), які діагностуються не завжди (11).

#### Діагностика

Діагноз «криптоспоридіоз» встановлюється методом мікроскопічної ідентифікації ооцист в калі або тканинах, із застосуванням забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів або прямої імунофлуоресценції, останній метод є більш чутливим (12). Вважається, що імунофлуоресцентний метод є в 10 разів чутливішим, ніж метод забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів, і наразі визнаний "золотим стандартом" аналізу калу. Метод седиментації (наприклад, з формалін-ефіром або формалін-етилацетатом) та флотаційний метод (із цукровим розчином Шитера або натрію хлориду) сприяють встановленню діагнозу, але є дуже трудомісткими і стандартно не застосовуються в клінічних лабораторіях. Виявлення антигенів методом твердофазного імуоферментного аналізу або

імунохроматографічного аналізу також є корисним, чутливість становить від 66% до 100%, залежно від застосованої методики. Молекулярні методи, як-от полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), забезпечують ще більшу чутливість (13) та надають можливість виявлення мікроорганізмів в зразках калу, які містять лише п'ять ооцист; кількість випадків ідентифікації мікроорганізмів цим методами майже вдвічі перебільшує їхню кількість за застосування мікроскопічних методів. Діагностика ентериту внаслідок ураження криптоспоридіями можлива також із застосуванням біоптату кишківника.

Одного зразка калу, як правило, достатньо для діагностики захворювання у осіб із профузною діареєю, натомість при захворюванні низького ступеня важкості рекомендоване повторне отримання зразків.

### Запобігання зараженню

Усім ВІЛ-інфікованим особам слід надавати інформацію про шляхи передачі *Cryptosporidium* (ВІІ). Зараження відбувається при контакті із інфікованими дорослими, грудними дітьми, інфікованими тваринами; при купанні в зараженій воді; при вживанні зараженої води або зараженої їжі.

Докладні рекомендації щодо профілактики зараження, обумовленого контактом або споживанням води та їжі (зокрема щодо методів очищення питної води від *Cryptosporidium*), контактом із домашніми тваринами або під час подорожей подані в Додатку А: «Рекомендації ВІЛ-інфікованим пацієнтам: як уникнути контакту або інфікування збудниками опортуністичних інфекцій».

Ретельне миття рук зменшує ризик діареї у ВІЛ-інфікованих осіб, зокрема і діареї, збудником якої є *Cryptosporidium* (14). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід рекомендувати мити руки після можливого контакту із калом людини (зокрема після заміни підгузок грудній дитині). Миття рук рекомендоване також і після таких видів діяльності: після контактів із домашніми чи іншими тваринами, праці в саду або інших контактів із ґрунтом; перед приготуванням або споживанням їжі, а також перед та після сексу (ВІІ). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати незахищеного сексу, особливо практик, при яких можливий прямий (наприклад, орально-анальний) або непрямий (наприклад, анальний секс) контакт із калом. Для зменшення ризику зараження цим пацієнтам слід радити користуватись засобами захисту, як-от презервативи та захисні зубні прокладки під час сексу, (ВІІ).

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, зокрема із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мкл, слід уникати безпосереднього контакту із випорожненнями домашніх тварин (ВІІ). При прибиранні випорожнень або місць, які можуть бути забруднені випорожненнями тварин, слід одягати рукавички (ВІІ). Також пацієнтам слід уникати безпосереднього контакту із телятами та ягнятами (ВІІ). Особливу увагу слід приділяти особистій гігієні та уникати безпосереднього контакту із випорожненнями при відвідуванні ферм або зоопарків, тобто місць вирощування та утримання тварин.

ВІЛ-інфікованим особам не слід пити воду із річок та озер (АІІ). Інфікування можливе також і внаслідок проковтування води під час купання в басейні. ВІЛ-інфікованим особам слід знати, що вода в озерах, річках, морях, басейнах, аквапарках та фонтанах може бути забруднена екскрементами людини або тварин, які містять *Cryptosporidium*. В таких водоймах краще не купатись, і поготів не ковтати воду при плаванні або під час водних ігор (ВІІ).

Спостерігались спалахи криптоспоридіозу, зумовлені споживанням водопровідної води. Якщо місцеві санітарні органи повідомляють про водний епідемічний спалах або про іншу екстрену ситуацію, для усунення ризику криптоспоридіозу слід кип'ятити воду протягом принаймні 1 хвилини (АІІ). Знизити ризик інфікування, зумовленого споживанням водопровідної або криничної води дозволяють також індивідуальні водні фільтри (які затримують частки

розміром менше 1 мкм), призначені для застосування вдома та офісі, або питна вода в пляшках (ВІ).

Для осіб із низьким вмістом CD4 клітин ступінь ризику інфікування криптоспоридіозом через питну воду не під час епідемічного спалаху невідома, доступні дані є недостатніми для обґрунтування рекомендації усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам кип'ятити воду або уникати споживання водопровідної води не під час епідемічного спалаху. Проте ВІЛ-інфікованим особам доречно пити лише фільтровану воду (СІІ), незважаючи на проблеми, пов'язані з вибором належних продуктів, відсутність єдиних вимог до очищення води від ооцист, додаткові витрати та обтяжливість постійного споживання виключно такої води. Слід пам'ятати, що лід, виготовлений із зараженої водопровідної води, також може бути джерелом інфікування.

ВІЛ-інфікованим пацієнтам із низьким вмістом CD4 клітин не слід їсти сирих устриць, оскільки ооцисти криптоспоридій зберігаються в устрицях понад 2 місяці; криптоспоридій виявляли в устрицях, отриманих із устричних садків (СІІ). В лікарнях, для запобігання передачі інфекції від хворих на криптоспоридіоз ВІЛ-інфікованим пацієнтам, сприйнятливим до цього захворювання, достатньо дотримуватись стандартних профілактичних заходів, а саме: використання рукавичок та миття рук після зняття рукавичок (ВІІ). Через можливість зараження при контакті з предметами навколишнього середовища, окремі спеціалісти рекомендують не розміщувати ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема із важкою імуносупресією, в одній палаті із хворими на криптоспоридіоз (СІІ).

ВІЛ-інфікованих осіб, які подорожують до країн, що розвиваються, слід попереджати про необхідність утримуватись від споживання водопровідної води або застосування водопровідної води для чистки зубів (ВІІ). Слід утримуватись від споживання льоду, виготовленого не з бутильованої води, а також свіжих фруктів та овочів, вимитих водопровідною водою (ВІІ). ВІЛ-інфікованим особам слід також ретельно уникати й інших джерел інфікування ооцистами *Cryptosporidium* (ВІІ). Слід уникати прямих контактів із хворими на діарею; з тваринами на фермах, як-от рогата худоба та вівці; а також із хатніми тваринами – дуже маленькими або хворими на діарею. Якщо контакту уникнути неможливо, слід користуватись рукавичками та дотримуватись належних вимог до гігієни рук.

### **Профілактика захворювання**

Оскільки хронічний криптоспоридіоз спостерігається передусім у пацієнтів із істотним імунодефіцитом, вчасний початок комбінованої АРТ, до розвитку істотного глибокого імунодефіциту, запобігає цьому захворюванню (АІІ). Встановлено, що рифабутин та, можливо, кларитроміцин, які застосовувались для профілактики інфекції, викликані комплексом *Mycobacterium avium*, також знижували ризик криптоспоридіозу (15, 16). Втім, отримані дані є недостатніми для ґрунтовних рекомендацій із застосування рифабутину або кларитроміцину для хіміопрофілактики криптоспоридіозу.

### **Лікування**

В умовах важкого імунодефіциту прийом АРТ та підвищення вмісту CD4 клітин до рівня > 100 клітин/мкл, як правило, забезпечує усунення клінічних ознак криптоспоридіозу (17–21) та є основою лікування. Отже, пацієнтам, хворим на криптоспоридіоз, слід призначати АРТ як терапію першої лінії (АІІ). Інгібітори протеази (ІПВІІ (ІІ)) інгібують *Cryptosporidium in vitro* та в моделях на тваринних, тому окремі експерти вважають, що АРТ із застосуванням ІПВІІ є найбільш доречною для пацієнтів із підтвердженим криптоспоридіозом (СІІ) (22, 23). Пацієнтам також потрібна симптоматична терапія діареї, із застосуванням протидіарейних засобів (АІІ). Настоянка опію є ефективнішою за лоперамід (СІІ). Октреотид, синтетичний октапептидний аналог природного гормону соматостатину, погоджений для застосування в

зв'язку із діареєю, індукованою пухлиною, є не більш ефективним, ніж інші протидіарейні засоби, і, як правило, **не рекомендується** (СІІ) (24). Оскільки діарея може викликати дефіцит ферменту лактази, пацієнтам не слід споживати молочні продукти (СІІІ).

Регідратація та відновлення балансу електролітів, перорально або внутрішньовенно, є дуже важливим. При важкій діарейі втрати рідини у пацієнтів, хворих на СНІД, можуть перевищувати 10 л/добу, тож пацієнти потребують інтенсивної допомоги. Необхідна інтенсивна оральна регідратація із застосуванням регідратаційних розчинів (АІІІ).

Діагностика пацієнтів із ураженням жовчних шляхів може потребувати проведення ендоскопічної ретроградної холедоходуоденоскопії. Також корисним може бути проведення сфінктеротомії та/або встановлення стенту (25).

В невеликих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях серед ВІЛ-інфікованих дорослих вивчались результати застосування кількох засобів, зокрема нітазоксаніду, паромоміцину, спіраміцину, гіперімунного коров'ячого молозива та екстракту діалізованих коров'ячих лейкоцитів. Жодна фармакологічна або імуномодельюча терапія, спрямована специфічно проти *Cryptosporidium*, не показала ефективності, при застосуванні без АРТ (19).

Нітазоксанід - нітротіазольний бензамідом, призначений для перорального застосування, із активністю *in vivo* стосовно широкого ряду гельмінтів, бактерій та найпростіших (26, 17). Препарат затверджений Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США до застосування в зв'язку із криптоспоридіозом у дітей та дорослих. При прийомі нітазоксаніду протягом 3-х діб дозою по 500 мг, двічі на добу, неінфікованими ВІЛ дорослими, хворими на криптоспоридіоз, частота припинення діарейі та зникнення ооцист із калу була більшою, ніж при прийомі плацебо (26). В одному дослідженні ВІЛ-інфіковані дорослі, хворі на криптоспоридіоз, з вмістом CD4 клітин > 50 клітин/мкл, отримували нітазоксанід, дозою від 500 до 1000 мг, двічі на добу, протягом 14 днів; частота паразитологічного видужання та припинення діарейі у них була істотно вищою, ніж в групі плацебо (27). Втім ці результати не були підтверджені в двох рандомізованих дослідженнях у дітей (28, 29). Дані, отримані в програмі адресного застосування, до широкого поширення АРТ, до якої були залучені переважно білі дорослі чоловіки із медіанним вмістом CD4 клітин < 50 клітин/мкл, свідчать про те, що у більшості пацієнтів спостерігалась певна клінічна відповідь (зменшення загальної частоти випорожнень та рідкість випорожнень), як правило, протягом першого тижня лікування (30). Побічні явища, асоційовані із прийомом нітазоксаніду, обмежені та, як правило, помірні; серйозні лікарські взаємодії відсутні. З огляду на клінічну значущість криптоспоридіозу, доцільним є проведення досліджень результатів застосування нітазоксаніду чи інших протипаразитарних засобів у комбінації із АРТ, але в жодному разі не замість АРТ (СІІІ).

Паромоміцин – аміноглікозид, який не всмоктується в кишківнику, показаний до застосування в зв'язку із кишковим амебіазом, але не криптоспоридіозом; не має специфічного показання для лікування криптоспоридіозу. Препарат у високих дозах ефективний для лікування криптоспоридіозу в моделях на тваринах (31). Мета-аналіз відкритих результатів 11 досліджень із застосуванням паромоміцину в терапії людини засвідчив, що частота відповіді становить 67%; однак часто спостерігались рецидиви, а довготривале одужання спостерігалось лише в 33% (25). Два рандомізовані дослідження з застосуванням паромоміцину та плацебо в терапії пацієнтів, хворих на СНІД (32, 33), показали, що препарат має обмежену ефективність у пацієнтів зі СНІДом, а мета-аналіз двох досліджень показав, що препарат не мав суттєвої ефективності над плацебо за показниками зменшення частоти випорожнень або кількості паразитів, проте висновки аналізу є обмеженими через малий обсяг вибірки та методологічні проблеми (19). В ряді випадків спостерігалась більша частота

відповідей при прийомі пацієнтами паромоміцину в комбінації із АРТ (34). Паромоміцин може застосовуватись замість нітазоксаніду в комбінації з АРТ, але в жодному разі не замість АРТ (СІІ).

**Коментарі робочої групи:** на момент написання клінічної настанови препарати нітазоксанід та паромоміцин не зареєстровані в Україні. Настій із опію для лікування діареї в Україні не використовуюється

### **Особливості початку АРТ**

Як уже зазначалось вище, пацієнтам, хворим на криптоспоридіоз, слід призначати АРТ як терапію першої лінії (АІІ). ППП інгібують *Cryptosporidium in vitro* та в тваринних моделях, тож деякі регуляторні органи вважають, що при лікуванні пацієнтів із підтвердженим криптоспоридіозом перевагу слід надавати АРТ на основі ПІ (СІІ) (22, 23).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Необхідний ретельний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення ознак та симптомів втрати рідини, порушення балансу електролітів, зменшення маси тіла або харчування, порушення всмоктування. Окремим пацієнтам може бути показано повне парентеральне харчування (СІІ). Випадки запального синдрому відновлення функцій імунної системи (СВІС), асоційовані із лікуванням криптоспоридіозу, не спостерігались.

### **Заходи у разі невдачі терапії**

Підтримувальнелікування та оптимізація АРТ, для забезпечення повного вірусологічного пригнічення, є єдиними доступними методами лікування в разі рецидиву (АІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Ефективні фармакологічні втручання для запобігання рецидиву криптоспоридіозу не відомі.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Регідратація та призначення АРТ є основами терапії першої лінії у разі розвитку криптоспоридіозу під час вагітності, як і у не вагітних жінок (АІІ). Вагітність не є перешкодою для проведення АРТ – навпаки, фактично, є одним із показів для призначення АРТ (35). Нітазоксанід не чинить тератогенного впливу на тварин, але дані щодо його застосування під час вагітності жінок відсутні. Нітазоксанід можна застосовувати після першого триместру вагітності в терапії жінок із важкими симптомами (СІІ). Інформація щодо тератогенного впливу паромоміцину є обмеженою, але, пероральний прийом асоціюється із мінімальною системною абсорбцією, що мінімізує потенційний ризик. Паромоміцин можна застосовувати після третього триместру вагітності для лікування жінок із важкими симптомами (СІІ). Лоперамід погано всмоктується та не асоціюється із вродженими вадами розвитку у тварин. Однак у нещодавно проведеному дослідженні було ідентифіковано збільшення ризику вроджених вад розвитку, особливо гіпоспадії, у дітей 683 жінок, які отримували лоперамід на ранньому етапі вагітності (36). Отже, слід уникати застосування лоперамід упродовж першого триместру вагітності, якщо користь не перевищує потенційний ризик (СІІ). Лоперамід є найкращим протидіарейним засобом на пізніх термінах вагітності (СІІ). Прийом опіатів на пізніх термінах вагітності асоціюється із пригніченням респіраторної системи новонародженого, а за тривалого приймання можливий синдром відміни у новонародженого, тож настоянка опію **не рекомендована** на пізніх термінах вагітності (АІІ).

### **Рекомендації щодо профілактики та лікування криптоспоридіозу**

#### **Запобігання хронічному криптоспоридіозу**

- Оскільки хронічний криптоспоридіоз спостерігається, переважно, у осіб із важким

імунодефіцитом, призначення АРТ до розвитку важкого імунодефіциту запобігає захворюванню (АІІ).

### Лікування криптоспоридіозу

*Рекомендована терапія:*

- Призначення або оптимізація АРТ для відновлення імунної системи та збільшення вмісту CD4 клітин до рівня > 100 клітин/мм<sup>3</sup>(АІІ).
- Інтенсивна пероральна та/або внутрішньовенна регідрація та відновлення балансу електролітів (АІІ), а також симптоматичне лікування діареї із застосуванням протидіарейних засобів (АІІ).
- Настоянка опію може бути ефективнішою за лоперамід як протидіарейного засобу (СІІ).

*Альтернативна терапія:*

Жодна терапія не є ефективною ізольовано, без АРТ. Можна спробувати призначити такі препарати в комбінації із АРТ, але не замість АРТ:

- Нітазоксанид, дозою 500–1000 мг, п/о, двічі на день, протягом 14 днів (СІІ) + оптимізована АРТ, симптоматична терапія та регідрація і відновлення балансу електролітів, *або*
- Паромоміцин, дозою 500 мг, п/о, чотири рази на день, протягом 14-21 днів (СІІ) + оптимізована АРТ, симптоматична терапія та регідрація і відновлення балансу електролітів.

### Інші рекомендації:

- Оскільки діарея може викликати дефіцит лактази, пацієнтам не слід споживати молочні продукти (СІІ).

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія, в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

### Літературні джерела

1. Flanigan T, Whalen C, Turner J, et al. *Cryptosporidium* infection and CD4 counts. *Ann Intern Med.* May 151992;116(10):840-842. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1348918>.
2. Cama V, Gilman RH, Vivar A, et al. Mixed *Cryptosporidium* infections and HIV. *Emerg Infect Dis.* Jun2006;12(6):1025-1028. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707069>.
3. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Bakeera-Kitaka S, et al. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in Ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg.* Nov 2005;73(5):921-925. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282304>.
4. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS.* Jun 19 2010;24(10):1549-1559. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>.
5. Ducreux M, Buffet C, Lamy P, et al. Diagnosis and prognosis of AIDS-related cholangitis. *AIDS.* Aug 1995;9(8):875-880. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7576321>.
6. Chen XM, LaRusso NF. Cryptosporidiosis and the pathogenesis of AIDS-cholangiopathy. *Semin Liver Dis.* Aug2002;22(3):277-289. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360421>.
7. Chen C, Gulati P, French SW. Pathologic quiz case: a patient with acquired immunodeficiency syndrome and an unusual biliary infection. *Arch Pathol Lab Med.* Feb 2003;127(2):243-244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562247>.
8. de Souza Ldo R, Rodrigues MA, Morceli J, Kemp R, Mendes RP. Cryptosporidiosis of the biliary tract mimicking pancreatic cancer in an AIDS patient. *Rev Soc Bras Med Trop.* Mar-Apr 2004;37(2):182-185. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094908>.
9. Moore JA, Frenkel JK. Respiratory and enteric cryptosporidiosis in humans. *Arch Pathol Lab Med.* Nov1991;115(11):1160-1162. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1747035>.
10. Mercado R, Buck GA, Manque PA, Ozaki LS. *Cryptosporidium hominis* infection of the human respiratory tract. *Emerg Infect Dis.* Mar 2007;13(3):462-464. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552101>.
11. Mor SM, Tumwine JK, Ndeezi G, et al. Respiratory cryptosporidiosis in HIV-seronegative children in Uganda: potential for respiratory transmission. *Clin Infect Dis.* May 15 2010;50(10):1366-1372. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377408>.

12. Weber R, Bryan RT, Bishop HS, Wahlquist SP, Sullivan JJ, Juranek DD. Threshold of detection of *Cryptosporidium* oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol.* Jul 1991;29(7):1323-1327. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1715881>.
13. Nair P, Mohamed JA, DuPont HL, et al. Epidemiology of cryptosporidiosis in North American travelers to Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* Aug 2008;79(2):210-214. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689626>.
14. Huang DB, Zhou J. Effect of intensive handwashing in the prevention of diarrhoeal illness among patients with AIDS: a randomized controlled study. *J Med Microbiol.* May 2007;56(Pt 5):659-663. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17446290>.
15. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA.* Feb 4 1998;279(5):384-386. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459473>.
16. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, Benson C, Griffiths JK, Team ACTGNWCS. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *AIDS.* Dec 22 2000;14(18):2889-2893. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153670>.
17. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet.* Jan 24 1998;351(9098):256-261. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457096>.
18. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Oct 1 2000;25(2):124-129. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11103042>.
19. Cabada MM, White AC, Jr. Treatment of cryptosporidiosis: do we know what we think we know? *Curr Opin Infect Dis.* Oct 2010;23(5):494-499. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689422>.
20. Dillingham RA, Pinkerton R, Leger P, et al. High early mortality in patients with chronic acquired immunodeficiency syndrome diarrhea initiating antiretroviral therapy in Haiti: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* Jun 2009;80(6):1060-1064. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478276>.
21. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Mar 2000;19(3):213-217. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795595>.
22. Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, Pozio E. Indinavir reduces *Cryptosporidium parvum* infection in both in vitro and in vivo models. *Int J Parasitol.* Jul 2003;33(7):757-764. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814654>.
23. Hommer V, Eichholz J, Petry F. Effect of antiretroviral protease inhibitors alone, and in combination with paromomycin, on the excystation, invasion and in vitro development of *Cryptosporidium parvum*. *J Antimicrob Chemother.* Sep 2003;52(3):359-364. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888587>.
24. Simon DM, Cello JP, Valenzuela J, et al. Multicenter trial of octreotide in patients with refractory acquired immunodeficiency syndrome-associated diarrhea. *Gastroenterology.* Jun 1995;108(6):1753-1760. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768380>.
25. Hashmey R, Smith NH, Cron S, Graviss EA, Chappell CL, White AC, Jr. Cryptosporidiosis in Houston, Texas. A report of 95 cases. *Medicine (Baltimore).* Mar 1997;76(2):118-139. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9100739>.
26. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis.* Jul 1 2001;184(1):103-106. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11398117>.
27. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, et al. A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Nov-Dec 1998;92(6):663-666. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326116>.
28. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet.* Nov 2 2002;360(9343):1375-1380. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423984>.
29. Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2009;9:195. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19954529>.
30. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* Sep 1 2006;24(5):887-894. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918894>.
31. Tzipori S, Rand W, Griffiths J, Widmer G, Crabb J. Evaluation of an animal model system for cryptosporidiosis: therapeutic efficacy of paromomycin and hyperimmune bovine colostrum-immunoglobulin. *Clin Diagn Lab Immunol.* Jul 1994;1(4):450-463. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8556484>.

32. White AC, Jr., Chappell CL, Hayat CS, Kimball KT, Flanigan TP, Goodgame RW. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis.* Aug 1994;170(2):419-424. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035029>.
33. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis.* Oct 2000;31(4):1084-1092. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049793>.
34. Maggi P, Larocca AM, Ladisa N, et al. Opportunistic parasitic infections of the intestinal tract in the era of highly active antiretroviral therapy: is the CD4(+) count so important? *Clin Infect Dis.* Nov 1 2001;33(9):1609-1611. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588705>.
35. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on March 4, 2013.
36. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr.* May 2008;97(5):541-545. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394096>.



## Мікроспоридіоз

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Мікроспоридії – найпростіші одноклітинні мікроорганізми, споріднені з грибами, характеризуються наявністю унікальних інвазивних органел, які складаються із однієї полярної трубки, згорнутої у спіраль всередині спори. Вони зустрічаються повсюдно, за походженням найчастіше є природно-вогнищевими та/або переносяться з водою. До мікроспоридій, відомих як патогенні мікроорганізми для людини, належать: *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon* (синонім: *Septata*) *intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Trachipleistophora hominis*, *Trachipleistophora anthropophthera*, *Pleistophora species*, *P. ronneafiei*, *Vittaforma* (синонім: *Nosema*) *corneae*, *Microsporidium sp*, *Nosema ocularum*, *Anncaliia* (синоніми: *Brachiola/Nosema*) *connori*, *Anncaliia* (синонім: *Brachiola*) *vesicularum*, та *Anncaliia* (синоніми: *Brachiola/Nosema*) *algerae* (1–7). До початку ери антиретровірусної терапії (АРТ) частота випадків мікроспоридіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із діареєю становила від 2% до 70%, залежно від методики діагностики та описаної популяції (2–4, 7). Частота випадків мікроспоридіозу знизилась після широкого впровадження високоефективної АРТ, але захворювання і досі спостерігається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які АРТ не отримують, або які не дотримуються рекомендованого режиму (8). Мікроспоридіоз все частіше діагностують у не інфікованих ВІЛ-осіб, зокрема у дітей, осіб, які часто подорожують, у реципієнтів трансплантатів, користувачів контактних лінз та осіб похилого віку. У пацієнтів із імуносупресією та імунодефіцитом клінічні ознаки мікроспоридіозу найчастіше спостерігаються за зниження вмісту CD4 Т-лімфоцитів до рівня < 100 клітин/мкл (2–4, 7).

### Клінічні прояви

Найчастішими клінічними проявами мікроспоридіозу є інфекційне захворювання шлунково-кишкового тракту із діареєю; втім також описані енцефаліт, інфекція очей, синусит, міозит та дисеміновані інфекції (2–4, 7).

Клінічні синдроми залежать від виду збудника.

*E. bieneusi* асоціюються із мальабсорбцією, діареєю та холангітом. *E. cuniculi* асоціюються із гепатитом, енцефалітом та дисемінованою інфекцією. *E. intestinalis* асоціюються із діареєю, дисемінованою інфекцією, та поверхневим кератокон'юнктивітом. *E. hellem* асоціюються із кератокон'юнктивітом, синуситом, респіраторними захворюваннями, абсцесом простати та дисемінованою інфекцією. *Anncaliia* та *Trachipleistophora* асоціюються із кератокон'юнктивітом. *Nosema*, *Vittaforma* та *Microsporidium* асоціюються із стромальним кератитом після травми у імунокомпетентних осіб. *Pleistophora*, *Anncaliia*, та *Trachipleistophora* асоціюються із міозитом. *Trachipleistophora* асоціюються із енцефалітом та дисемінованою інфекцією.

### Діагностика

Морфологічна діагностика мікроспоридій методом світлової мікроскопії здійснюється із забарвленням, яке забезпечує диференційне контрастне забарвлення спор мікроспоридій, клітин і продуктів клітинного розпаду в зразках для аналізу, наприклад, калу. Крім того, враховуючи маленький розмір спор (1–5 мкм), для візуалізації необхідне 1000-кратне збільшення. Барвники **Chromotrope 2R**, флуоресцентний просвітлювач калькофлуор білий та **Uvitex 2В** є корисними селективними засобами для виявлення мікроспоридій в калі та інших рідинах організму (6).

В зразках, отриманих при біопсії, для візуалізації мікроспоридій застосовуються барвник

Гімза, барвники для тканин Грама (барвник Грама Брауна-Хоппса) калькофлуор білий або Uvitex 2В (флуоресцентні просвітлювачі), срібний барвник Вартіна-Старрі або Chromotrope 2А (6). При захворюванні шлунково-кишкового тракту для діагностики, як правило, достатньо аналізу трьох зразків калу, із застосуванням хромотропного або флуоресцентного барвника. У разі отримання негативного результату аналізу калу та при підозрі на мікроспоридіоз, для діагностики може знадобитись біопсія кишківника. Якщо збудником є представники виду *Encephalitozoon* або *Trachipleistophora*, для виявлення мікроорганізму може бути ефективним аналіз сечі. Визначення виду мікроспоридій, який є збудником захворювання, можливе за морфологічними ознаками, які виявляються методом трансмісійної електронної мікроскопії, методом забарвлення специфічними антитілами або методом полімеразної ланцюгової реакції, із застосуванням видо- або родоспецифічних праймерів (6, 9). Слід звернутись за допомогою спеціалістів із досвідом ідентифікації мікроспоридій.

### **Запобігання зараженню**

Пацієнтам, хворим на СНІД, із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мкл, слід уникати споживання некип'ячої води (АІІ). Додаткові рекомендації включають надання належної уваги миттю рук та персональній гігієні, уникання споживання м'яса або морських продуктів, приготованих без термічної обробки, та обмеження контактів із тваринами, інфікованими мікроспоридіями (ВІІ) (10). Заходи перестороги, описані в розділі, присвяченому криптоспоридіозу, застосовні також і в разі мікроспоридіозу (дивись Додаток: «Ризики, обумовлені їжею та водою»).

### **Профілактика захворювання**

Оскільки хронічний мікроспоридіоз спостерігається, передусім, у пацієнтів із істотним імунodefіцитом, вчасний початок комбінованої АРТ, до розвитку істотного імунodefіциту, запобігає цьому захворюванню (АІ). Специфічні хіміопротілактичні схеми для запобігання мікроспоридіозу невідомі.

### **Лікування**

Наявні дані свідчать, що завдяки отриманню АРТ власні захисні сили організму здатні знищити мікроспоридії (11, 12), а проведення АРТ із відновленням функцій імунної системи (збільшення кількості CD4 клітин до > 100 клітин/мкл) асоціюється із зникненням симптомів кишкового мікроспоридіозу, в тому числі, збудником якого є *E. bienewsi* (11–14). Таким чином, пацієнтам слід призначати АРТ як складову терапію першої лінії в зв'язку із інфекцією (АІ). При наявності ознак діареї із зневодненням пацієнтам необхідна регідратація (АІІ). У разі порушень харчування та виснаження пацієнтам необхідна нутритивна підтримка (АІІІ). Контроль діареї може бути забезпечений протидіарейними засобами (ВІІІ).

Специфічні лікарські засоби проти захворювань, збудником яких є *E. bienewsi*, відсутні. Дані контрольованих клінічних досліджень свідчать, що в разі інфекції, збудником яких є *E. bienewsi*, можлива відповідь на фунагіллін для перорального застосування (60 мг/добу), антибіотик, розчинний у воді, продукт *Aspergillus fumigatus* (ВІІ) (15, 16), або його синтетичний аналог TNP-470 (ВІІІ) (17). Але фунагіллін та TNP-470 у формі для системного застосування, недоступні в Сполучених Штатах. Згідно з одним повідомленням, нітазоксанид, за відсутності АРТ, забезпечує припинення хронічної діареї, збудником яких є *E. bienewsi* (18); однак ефект є мінімальним при прийомі пацієнтами із низьким вмістом CD4 клітин. Отже, цей лікарський засіб не може рекомендуватись із впевненістю (СІІІ).

Альбендазол похідний бензімідазолу, що зв'язується з бета-тубуліном, є активним щодо багатьох видів мікроспоридій, але неефективний у разі інфекцій, збудниками яких є *Encephalitozoon* або *V. corneae*. У складі генів, які кодують тубулін, як у *E. bienewsi* (19), так і у *V. corneae* (20), є залишки амінокислот, асоційованих із резистентністю до альбендазолу. Альбендазол рекомендований лише для терапії першої лінії в зв'язку із кишковим або

дисемінованим мікроспоридіозом, збудниками якого є мікроспоридії, але не *E. bienewsi* та *V. corneae*(AII) (21–23).

Ітраконазол, в комбінації із альбендазолом, може бути корисним при дисемінованому захворюванні, зокрема уразі інфекцій, збудниками яких є *Trachipleistophora* або *Anncaliia* (СIII). Застосування фуразолідону (засобу, який наразі вже не застосовується в Сполучених Штатах) в комбінації із альбендазолом, згідно із наявною інформацією, забезпечило зменшення інтенсивності клінічних синдромів у чотирьох ВІЛ-інфікованих пацієнтів із стійкою діареєю, збудником яких є *E. bienewsi* (СIII) (24), проте в інших повідомленнях йдеться про відсутність активності фуразолідону. Метронідазол та атоваквон не мають активності *in vitro* або в моделях на тваринах, і їх **не слід застосовувати** для лікування мікроспоридіозу (AII).

У разі інфекційних захворювань очей, збудниками яких є мікроспоридії, слід призначати Фуміділ Б (фумагіллін біцилогексіламоній) для місцевого застосування, в сольовому розчині (із концентрацією 70 мкг/мл фумагілліну) (ВII) (21). Фумагіллін для місцевого застосування є єдиною лікарською формою засобу, доступною в Сполучених Штатах, наразі ведуться дослідження результатів його застосування. Хоча і продемонстровано усунення мікроспоридій із очей, патоген зазвичай зберігається в організмі, та виявляється в сечі та в мазках з носової порожнини. Тому рекомендоване застосування альбендазолу як засобу для системного застосування, в комбінації із фумагілліном, при інфекційних захворюваннях очей (ВIII).

**Коментарі робочої групи:** на момент написання клінічної настанови фумагіллін (як системні, так і місцеві форми) TNP-470, нітазоксанід, бензімідазол не зареєстровані в Україні.

#### **Особливості початку АРТ**

Як вже було зазначено вище, усім пацієнтам слід призначати АРТ як компонент терапії першої лінії при інфекціях, збудниками яких є мікроспоридії, а також регідратацію при наявності ознак діареї та зневоднення (AII). Наявні дані свідчать про те, що завдяки отриманню АРТ із відновленням функцій імунної системи, власні захисні сили організму здатні забезпечити ерадикацію мікроспоридій (11, 12).

#### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Хоча побічні реакції на альбендазол є рідкісними, необхідний моніторинг активності печінкових ферментів, оскільки є повідомлення про випадки її зростання. Канцерогенні або мутагенні властивості альбендазолу не виявлені. Місцеве застосування фумагілліну не асоціюється із значними побічними явищами. Пероральне застосування фумагілліну асоціюється із тромбоцитопенією, яка припиняється після відміни препарату.

Є повідомлення про один випадок синдрому відновлення імунної системи (СВІС), що спостерігався у ВІЛ-інфікованого пацієнта, який отримував АРТ при наявності інфекції *E. bienewsi* (25); однак випадки СВІС не спостерігались у разі інфекцій, збудниками яких є інші види мікроспоридій, або в інших випадках інфекцій *E. bienewsi*. Ризик СВІС не є підставою для зміни терапії або відмови від призначення АРТ (AIII).

#### **Заходи у разі невдачі терапії**

Призначення підтримувальної терапії та оптимізація АРТ для забезпечення повного вірусологічного пригнічення наразі є єдиними доступними методами лікування в разі рецидиву (AIII).

#### **Профілактика рецидиву**

У осіб із відносно неушкодженою імунною системою (> 200 CD4 клітин/мкл в крові), лікування, ймовірно, можна припинити після завершення інфекційного захворювання очей (СIII), однак лікування повинне бути постійним, якщо кількість CD4 клітин знижується до

рівня менше 200 клітин/мкл, оскільки в такому випадку можливий рецидив захворювання після відміни терапії (ВІІІ). Чи безпечно припинити лікування в зв'язку із іншими маніфестаціями після відновлення функцій імунної системи на фоні АРТ – невідомо. Враховуючи досвід припинення вторинної профілактики інших опортуністичних інфекцій, видається доцільним відмінити постійну підтримувальну терапію пацієнтам, у яких відсутні ознаки та симптоми мікроспоридіозу, а вміст CD4 клітин стабільно зберігається на рівні > 200 клітин/мкл протягом 6 місяців після початку АРТ (ВІІІ) (12).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Регідратація та призначення АРТ є основами терапії першої лінії в разі розвитку мікроспоридіозу під час вагітності, як і у не вагітних жінок (АІІ). Альбендазол має ембріотоксичний та тератогенний вплив при введенні щурам та кроликам меншими дозами, ніж рекомендовані терапевтичні дози для людини. Адекватні, належним чином контрольовані дослідження результатів застосування альбендазолу на ранніх етапах вагітності не проводились. В нещодавно проведеному рандомізованому дослідженні, в ході якого альбендазол застосовувався під час другого триместру вагітності, в зв'язку із захворюваннями, збудниками яких є геогельмінти, дані тератогенного або іншого несприятливого впливу на перебіг вагітності, виявлені не були (26).

На підставі цих даних альбендазол **не рекомендований** до застосування упродовж першого триместру вагітності (ВІІІ); застосування на пізніших етапах вагітності можливе лише якщо користь не перевищує потенційний ризик (СІІІ). Фумагіллін для системного застосування асоціюється із збільшенням частоти випадків резорбції та затримки росту плода щурів. Дані щодо його застосування під час вагітності жінок відсутні. Втім, враховуючи антиангіогенний ефект фумагіліну, цей засіб **не повинен** системно застосовуватися під час вагітності (АІІІ). Фумагіллін для місцевого застосування не асоціюється із ембріотоксичним та тератогенним впливом, отже, за необхідності, його можна використовувати (СІІІ). Фуразолідон, згідно із результатами досліджень на тваринних моделях, не чинить тератогенного впливу, але дані щодо його застосування в терапії людини є обмеженими рядом випадків, у яких була відсутня асоціація між отриманням фуразолідону 132 жінками в період першого триместру вагітності та уродженими вадами розвитку (27). В повідомленнях про окремі клінічні випадки йдеться про вади розвитку дітей, чії матері отримували ітраконазол під час вагітності, але проспективні когортні дослідження понад 300 жінок, які отримували препарат у першому триместрі вагітності, не показали збільшення ризику вроджених вад розвитку (28, 29). Попри це, загалом, слід уникати застосування азольних протигрибкових засобів впродовж першого триместру вагітності (ВІІІ). Лоперамід погано всмоктується та не асоціюється із уродженими вадами розвитку у тварин. Однак у нещодавно проведеному дослідженні було ідентифіковано збільшення ризику уроджених вад розвитку, особливо гіпоспадії, у дітей 683 жінок, які отримували лоперамід на ранньому етапі вагітності (30). Відтак слід уникати застосування лоперамиду впродовж першого триместру вагітності, якщо переваги не перевищують потенційні ризики (СІІІ). Лоперамід є найкращим протидіарейним засобом на пізніх етапах вагітності (СІІІ). Прийом опіатів на пізніх етапах вагітності асоціюється із пригніченням респіраторної системи новонародженого, а при тривалому отриманні можливий синдром відміни у новонародженого, отже, настоянка опію **не рекомендована** на пізніх етапах вагітності (АІІІ).

### **Рекомендації щодо профілактики та лікування мікроспоридіозу**

#### **Запобігання хронічному мікроспоридіозу**

- Оскільки хронічний мікроспоридіоз спостерігається, переважно, у осіб із важким імунodefіцитом, призначення АРТ до розвитку важкого імунodefіциту запобігає

захворюванню (АІ).

### Лікування мікроспоридіозу

- Призначення або оптимізація АРТ для відновлення імунної системи та збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup>(АІ).
- У разі важкого зневоднення, порушень харчування та виснаження слід забезпечити регідrataцію (АІ) та нутритивну підтримку (АІІ).

- Для контролю діареї, за необхідності, можна застосовувати протидіарейні засоби (ВІІ).

У разі інфекцій шлунково-кишкового тракту, збудниками яких є *Enterocytozoon bieneusi*

- Найкращою опцією є АРТ та регідrataція (АІ).
- Специфічні лікарські засоби відсутні.
- Фумагіллін, дозою по 60 мг, п/о, щоденно (ВІІ) та TNP-470 (ВІІІ) є двома засобами з однаковою ефективністю, але жоден із них не є доступним в Сполучених Штатах
- Нітазоксанид може забезпечити певну дію, але його ефективність є мінімальною в терапії пацієнтів із низьким вмістом CD4 клітин, отже цей засіб рекомендуватись не може (СІІІ).

У разі кишкових та дисемінованих інфекцій (не очей), збудниками яких є мікроспоридії, окрім *E. bieneusi* та *Vittaforma corneae*:

- Альбендазол, дозою по 400 мг, п/о, двічі на добу (АІІ), допоки вміст CD4 клітин не зберігатиметься стабільним на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $> 6$  місяців після початку АРТ (ВІІІ).

У разі дисемінованих інфекцій, збудниками яких є *Etrachipleistophora* або *Anncaliia*:

- Ітраконазол, дозою по 400 мг, п/о, щоденно + альбендазол, дозою по 400 мг, п/о, двічі на добу (СІІІ).

У разі інфекцій очей:

- Фумагіллін біцилогексіламоній (Фуміділ В) для місцевого застосування, в сольовому розчині (концентрація фумагілліну 70 мкг/мл), краплі для очей—по 2 краплини в око, через кожні 2 години, протягом 4 днів, потім – по 2 краплі, чотири рази на день (в Сполучених Штатах застосовується лише в дослідженнях) (ВІІ) + альбендазол, дозою по 400 мг, п/о, двічі на добу, в зв'язку із системною інфекцією (ВІІІ).
- Для пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, терапію, ймовірно, можна відмінити після зникнення ознак інфекційного захворювання очей (СІІІ).
- Для пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні  $\leq 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, терапію слід продовжувати до зникнення ознак інфекційного захворювання очей та стабілізації вмісту CD4 клітин на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $> 6$  місяців у відповідь на АРТ (ВІІІ).

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; п/о = перорально.

### Літературні джерела:

1. Beauvais B, Sarfati C, Molina JM, Lesourd A, Lariviere M, Derouin F. Comparative evaluation of five diagnostic methods for demonstrating microsporidia in stool and intestinal biopsy specimens. *Ann Trop Med Parasitol*. Feb 1993;87(1):99-102. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8346996>.
2. Deplazes P, Mathis A, Weber R. Epidemiology and zoonotic aspects of microsporidia of mammals and birds. *Contributions to Microbiology*. 2000;6:236-260. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10943515>.
3. Kotler DP, Orenstein JM. Clinical syndromes associated with microsporidiosis. *Advances in Parasitology*. 1998;40:321-349. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554078>.
4. Mathis A. Microsporidia: emerging advances in understanding the basic biology of these unique organisms. *International Journal for Parasitology*. Jun 2000;30(7):795-804. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899524>.
5. Weber R, Bryan RT, Owen RL, Wilcox CM, Gorelkin L, Visvesvara GS. Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. The Enteric Opportunistic Infections Working Group. *N Engl J Med*. Jan 16 1992;326(3):161-166. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1370122>.

6. Weiss LM, Vossbrinck CR. Microsporidiosis: molecular and diagnostic aspects. *Advances in Parasitology*.1998;40:351-395. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554079>.
7. Wittner M, Weiss L. *The Microsporidia and Microsporidiosis*. Washington DC: ASM Press; 1999.
8. Stark D, Barratt JL, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev*. Oct 2009;22(4):634-650. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822892>.
9. Sheoran AS, Feng X, Singh I, et al. Monoclonal antibodies against *Enterocytozoon bienersi* of human origin. *Clin Diagn Lab Immunol*. Sep 2005;12(9):1109-1113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148179>.
10. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis*. Oct 2006;19(5):485-492. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940873>.
11. Goguel J, Katlama C, Sarfati C, Maslo C, Leport C, Molina JM. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Nov 1997;11(13):1658-1659. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365777>.
12. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Oct 1 2000;25(2):124-129. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11103042>.
13. Conteas CN, Berlin OG, Speck CE, Pandhumas SS, Lariviere MJ, Fu C. Modification of the clinical course of intestinal microsporidiosis in acquired immunodeficiency syndrome patients by immune status and anti-human immunodeficiency virus therapy. *Am J Trop Med Hyg*. May 1998;58(5):555-558. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598440>.
14. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Mar 2000;19(3):213-217. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795595>.
15. Molina J, J G, Sarfati C. Trial of oral fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis in patients with HIV infection (Letter). *AIDS*. 2000;14:1341-1348.
16. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med*. Jun 2002;346(25):1963-1969. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075057>.
17. Didier PJ, Phillips JN, Kuebler DJ, et al. Antimicrobial activities of fumagillin, TNP-470, ovalicin, and ovalicin derivatives *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother*. Jun 2006;50(6):2146-2155. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723577>.
18. Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Darty A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bienersi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 2000;44(1):167-168. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602740>.
19. Akiyoshi DE, Weiss LM, Feng X, et al. Analysis of the beta-tubulin genes from *Enterocytozoon bienersi* isolates from a human and rhesus macaque. *The Journal of Eukaryotic Microbiology*. Jan-Feb 2007;54(1):38-41. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300517>.
20. Franzen C, Salzberger B. Analysis of the beta-tubulin gene from *Vittaforma corneae* suggests benzimidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2008;52(2):790-793. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056284>.
21. Dieneshouse MC, Wilson LA, Corrent GF, Visvesvara GS, Grossniklaus HE, Bryan RT. Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. *Am J Ophthalmol*. Mar 15 1993;115(3):293-298. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8117342>.
22. Dieterich DT, Lew EA, Kotler DP, Poles MA, Orenstein JM. Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bienersi* in patients with AIDS. *J Infect Dis*. Jan 1994;169(1):178-183. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8277179>.
23. Molina JM, Chastang C, Goguel J, et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis*. May 1998;177(5):1373-1377. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593027>.
24. Dionisio D, Manneschi LI, Di Lollo S, et al. Persistent damage to *Enterocytozoon bienersi*, with persistent symptomatic relief, after combined furazolidone and albendazole in AIDS patients. *J Clin Pathol*. Oct 1998;51(10):731-736. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023334>.
25. Sriaroon C, Mayer CA, Chen L, Accurso C, Greene JN, Vincent AL. Diffuse intra-abdominal granulomatous seeding as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with microsporidiosis in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. Aug 2008;22(8):611-612. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627278>.
26. Ndyomugenyi R, Kabatereine N, Olsen A, Magnussen P. Efficacy of ivermectin and albendazole alone and in combination for treatment of soil-transmitted helminths in pregnancy and adverse events: a randomized open label controlled intervention trial in Masindi district, western Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. Dec 2008;79(6):856-863. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052293>.

27. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977.
28. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf*. 2009;32(3):239-244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.
29. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2000;183(3):617-620. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.
30. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr*. May 2008;97(5):541-545. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394096>.

PROEKT

## Туберкульоз та латентна туберкульозна інфекція

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Інфікування туберкульозом (ТБ) відбувається при вдиханні чутливою особою аерозолі, який містить мікроорганізми *Mycobacterium tuberculosis*. Імунна відповідь, як правило, зупиняє розмноження туберкульозних бактерій через 2–12 тижнів після інфікування. Однак життєздатні бактерії зберігаються в організмі протягом років, такий стан називається латентною туберкульозною інфекцією (ЛТБІ). У осіб із ЛТБІ відсутні симптоми, та вони не заразні. Захворювання на ТБ (клінічно активне захворювання із позитивним результатом культурального аналізу) може розвинути згодом після інфікування (первинне захворювання) або за реактивації латентної інфекції.

У осіб із ЛТБІ ризик реактивації та розвитку захворювання на ТБ зростає невдовзі після інфікування ВІЛ (1). Згідно з оцінками, щорічний ризик реактивації ЛТБІ та захворювання на ТБ у осіб, які не отримують лікування в зв'язку із ВІЛ-інфекцією, становить від 3% до 16%, тимчасом ризик захворювання протягом життя осіб із ЛТБІ, не інфікованих ВІЛ, становить приблизно 5% (2). ТБ може розвинути незалежно від вмісту клітин CD4 Т лімфоцитів (CD4 клітин), хоча ризик збільшується із прогресуванням імунодефіциту (3).

Антиретровірусна терапія (АРТ) забезпечує швидке та істотне зменшення частоти випадків захворювання на ТБ, ефект, виявлений із низькою (4) та високою поширеністю захворювання (5, 6). Навіть із урахуванням сприятливого впливу АРТ, ризик захворювання на ТБ для ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишається більшим, ніж для загальної популяції (7).

Захворюваність на ТБ в Сполучених Штатах зменшується, в 2010 році (8) зафіксовано 3,6 нових випадків на 100 000 населення (загалом, 11 182 випадки). Поширеність ЛТБІ серед загальної популяції в Сполучених Штатах становить 4% (9). Частота випадків ТБ, асоційованого із ВІЛ, скорочується швидше, ніж частота випадків активного ТБ в загальній популяції (10), що, ймовірно, зумовлено широким впровадженням АРТ. В Сполучених Штатах в останні роки ідентифіковано менш ніж 1000 нових випадків ВІЛ/ТБ інфекції на рік (8, 11, 12).

Як і ТБ в загальній популяції США, ТБ, асоційований із ВІЛ, спостерігається частіше у осіб, народжених не в Сполучених Штатах (10). Варто зазначити, що останніми роками серед ВІЛ-інфікованих осіб, народжених не в Сполучених Штатах, частота захворювання на ТБ вірогідно не знизилась (10, 13).

Всупереч сприятливим епідеміологічним тенденціям, ТБ залишається в Сполучених Штатах важливим опортуністичним захворюванням. В еру високоефективної сильнодіючої АРТ захворювання на ТБ залишається другим найпоширенішим опортуністичним захворюванням в місті Нью-Йорк (14). На відміну від більшості опортуністичних інфекцій (ОІ), ТБ є контагіозним, особливо для ВІЛ-інфікованих. Отже, спеціалістам, які працюють із ВІЛ-інфікованими пацієнтами, слід не припиняти зусилля для запобігання ТБ, знати клінічні ознаки ТБ, асоційованого із ВІЛ, а також про складності сумісного лікування ВІЛ та ТБ.

**Коментар робочої групи:** За статистичними даними, в 2015 р. ТБ виявлено у 4 470 випадках з 8 468 осіб, у яких виявлено СНІД, та у 12 566 випадках серед 34 016 хворих на СНІД, які перебувають на обліку в ЗОЗ служби СНІДу за станом на 01.01.2016 р. Питома вага хворих з діагнозом ТБ серед нових випадків СНІДу у 2015 р. зросла та склала 52,8% проти 49,3% у 2014 р. Протягом минулого року зареєстровано зниження питомої ваги хворих на ТБ серед хворих на СНІД, які перебувають під наглядом: на кінець року з 44,1% (2014р.) до 36,9% (2015 р.) (ВІЛ-інфекція в Україні, інформаційний бюлетень, № 45).

### Запобігання зараженню



Найпоширенішим чинником схильності до ТБ є народження та життя поза межами Сполучених Штатів. Отже, ВІЛ-інфікованим особам, які багато подорожують або працюють на міжнародні компанії в місцевості із високою поширеністю ТБ, слід надавати інформацію про ризики зараження ТБ та необхідність перевірки на ЛТБІ після повернення (АІІ). Хоча в окремих закладах охорони здоров'я та виправних закладах в Сполучених Штатах зберігається ризик інфікування ТБ, ВІЛ-інфікованим особам не потрібні додаткові заходи профілактики, окрім загальних профілактичних заходів, рекомендованих в таких умовах (АІІ).

### **Профілактика захворювання – діагностика та лікування латентної ТБ інфекції**

Згідно з оцінками, щорічний ризик розвитку активного ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ЛТБІ в 3–12 разів перевищує ризик для загальної популяції (15, 16). До того ж розвиток ВІЛ-асоційованого ТБ збільшує вірусне навантаження (17), ризик прогресування ВІЛ (17) та смерті (18) порівняно з показниками для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з аналогічним рівнем CD4 клітин без ко-інфекції туберкульозу. Лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів в зв'язку із ЛТБІ зменшує ризик захворювання на ТБ на 62%, а ризик смерті – на 26% (19). Отже, профілактика ТБ шляхом скринінгу для своєчасного виявлення та лікування ЛТБІ, є головним компонентом допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам.

### **Діагностика латентної туберкульозної інфекції**

Перевірка на ЛТБІ одразу після встановлення ВІЛ-інфекції має бути стандартним заходом, незалежно від епідеміологічної ситуації та ризику інфікування ТБ. Пацієнтам із негативним результатом діагностичного тесту на ЛТБІ, у яких спостерігається прогресування ВІЛ (вміст CD4 клітин < 200 клітин/<sup>МКЛ</sup>) та без показань щодо початку емпіричного лікування в зв'язку із ЛТБІ, слід проводити повторне тестування на ЛТБІ одразу після початку АРТ та збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $\geq 200$  клітин/<sup>МКЛ</sup> (3, 20, 21). Щорічне тестування на ЛТБІ рекомендоване лише ВІЛ-інфікованим пацієнтам із групи високого ризику частого або постійного контакту із хворими на активний ТБ.

Традиційно ЛТБІ визначалося як наявність позитивної туберкулінової шкірної проби (ТШП) (розмір папули  $\geq 5$  мм через 48–72 години) у осіб без клінічних або рентгенологічних ознак захворювання на ТБ. Хоча досвід проведення ТШП ВІЛ-інфікованим пацієнтам є доволі широким, метод має ряд недоліків: потреба двох відвідувань – одного для аплікації, другого – для оцінки результату; знижена специфічність у осіб, яким проведена вакцинація бацилою Кальметта-Герена (БЦЖ), а також знижена чутливість у осіб із істотним імунodefіцитом (22). Обмеження ТШП стали причиною зростання інтересу до гамма-інтерферон-тесту (IGRA) для виявлення ЛТБІ.

***Коментар робочої групи:** для України проведення шкірних проб серед ВІЛ-інфікованих недоцільне з огляду на раннє тубінфікування та враховуючи інші фактори, що відповідає чинній нормативній базі. За станом на момент написання настанови доступу до використання IGRA в Україні немає.*

Поточні дані свідчать про те, що метод IGRA характеризується більшою специфічністю (92–97%), ніж ТШП (56–95%), кращою кореляцією із сурогатними показниками експозиції *M. tuberculosis* (23), та меншою перехресною реактивністю, обумовленою БЦЖ вакцинацією або наявністю не туберкульозних мікобактерій (24, 25). Три методи проведення IGRA затверджені до застосування в Сполучених Штатах Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA). Прогресування імунodefіциту асоціюється із зменшенням чутливості IGRA, хоча імунodefіцит менше впливає на чутливість IGRA, ніж на чутливість ТШП (26).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів кореляція між ТШП та IGRA є від низької до середньої (27, 28). В проспективних дослідженнях позитивні результати або ТШП, або IGRA асоціюється із

збільшеним ризиком розвитку активного захворювання на ТБ (29, 30); в окремих дослідженнях для пацієнтів із позитивним результатом IGRA ризик подальшого розвитку активного захворювання на ТБ є більшим, ніж для пацієнтів із позитивним результатом ТШП (31, 32). Всупереч усім обмеженням відповідь на ТШП залишається надійним прогностичним чинником відповіді у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на профілактичну терапію із застосуванням ізоніазиду (19). Чи стосується цей висновок також результатів IGRA, ще слід продемонструвати.

При проведенні в Сполучених Штатах системного скринінгу для виявлення ТБ, заснованого на ТШП, результати були незадовільними, оскільки лише 47-65% пацієнтів пройшли процедуру цілком (33–35). Якщо тестування здійснюється методом IGRA, більша частка пацієнтів завершує процедуру скринінгу.

Остаточні висновки за результатами порівняння ТШП та IGRA, за їхнього застосування для скринінгу ВІЛ-інфікованих пацієнтів в умовах низького епідеміологічного навантаження, як у Сполучених Штатах, неможливі. Як ТШП, так і затвержені FDA методи IGRA є прийнятними для скринінгу на ТБ ВІЛ-інфікованих пацієнтів (36). Окремі експерти пропонують застосування і ТШП, і IGRA для виявлення ЛТБІ, але прогностична сила такого підходу невідома, він є дорожчим та важчим для втілення. Стандартне застосування одночасно і ТШП, і IGRA для виявлення ЛТБІ **не рекомендоване** в Сполучених Штатах (36).

У пацієнтів із захворюванням на ТБ часто спостерігається імунна реактивність до *M.tuberculosis* за результатами ТШП та IGRA тестів. Отже, якщо результат ТШП або IGRA тесту позитивний, слід негайно проводити обстеження для виявлення активного ТБ. У більшості, проте не в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ТБ, наявні симптоми; відсутність будь-яких симптомів свідчить про те, що з імовірністю в 97% культурально ТБ також не буде виявлений (37). Додання рентгенографії грудної клітини підвищує чутливість методики, заснованої на оцінці симптомів. Посів мокротиння є "золотим стандартом" для діагностування легеневого ТБ, але не є економічно ефективним методом скринінгу ВІЛ-інфікованих пацієнтів без симптомів, зокрема в Сполучених Штатах, де захворюваність на ТБ є дуже низькою. Таким чином, скринінг на симптоми туберкульозу (питання про наявність кашлю *будь-якої* тривалості) в комбінації із рентгенографією грудної клітини, рекомендований для виключення наявності активного захворювання на ТБ у пацієнтів із позитивними результатами ТШП або IGRA тестів.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови згідно чинного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги ко-інфекція (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД), затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2014 № 1039, у разі відсутності скарг на кашель в останні 24 години, лихоманку, рясні нічні потовиділення, схуднення та відсутність відхилень від норми в рентгенограмі, які наводять на думку про ТБ, рекомендоване призначення профілактики ізоніазидом.

**Показання для первинної профілактики (тобто лікування латентної туберкульозної інфекції)**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам із позитивними результатами тестів щодо виявлення ЛТБІ, але без ознак активного захворювання на ТБ, слід призначати профілактичне лікування в зв'язку із ЛТБІ (AI). ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які мають тісні контакти із особами, хворими на активний ТБ, також слід призначати профілактичну терапію, незалежно від результатів скринінгових тестів для виявлення ЛТБІ (AII). Важливо зазначити, що анергічним ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які не мають контактів із хворими на активний ТБ, лікування в зв'язку із ЛТБІ не забезпечує клінічної переваги, і **не рекомендоване** (AI) (38–41).

## **Рекомендовані та альтернативні лікарські засоби для лікування латентної туберкульозної інфекції**

Ізоніазид, протягом 9 місяців – найкращий засіб із доведеною ефективністю, добре переноситься та рідко чинить токсичний вплив тяжкого ступеня (АІІ). Можливе збільшення ризику периферичної невропатії при прийомі ізоніазиду в комбінації із деякими лікарськими засобами для антиретровірусної терапії (АРТ), найчастіше – дідеоксінуклеозидами (діданозин, ставудин), які рідко використовуються в клінічній практиці в Сполучених Штатах. Ізоніазид, за застосування в комбінації із схемами, заснованими на ефавіренці або невірапіні, суттєво не збільшує ризик гепатиту – головного побічного ефекту (42, 43). До ізоніазиду слід додавати піридоксин, дозою 25 мг/добу, для профілактики периферійної невропатії (АІІІ). Головним недоліком 9-ти місячного курсу терапії є те, що більшість пацієнтів в Сполучених Штатах та Канаді його не завершують (44–46). Шанс завершення короткого курсу є більшим (44–46). Нещодавно отриманими даними відкритого рандомізованого дослідження щодо відсутності меншої ефективності, в ході якого порівнювались результати 3-х місячного курсу терапії із застосуванням ізоніазиду плюс рифапентину, та прийомом під безпосереднім наглядом, один раз на тиждень, та 9-ти місячного курсу терапії із застосуванням ізоніазиду та самостійним прийомом засобу пацієнтами один раз на добу, продемонстровано, що через 33 місяці наступного спостереження 3-місячний курс прийому ізоніазиду та рифапентину є таким же ефективним, як і 9-ти місячний курс прийому ізоніазиду (47). Перевага коротшого курсу полягає в більшій частоті випадків дотримання рекомендованого терапевтичного режиму. Із урахуванням отриманих результатів Центрами із контролю та профілактики захворювань (CDC) нещодавно було рекомендовано проведення 3-місячних курсів прийому ізоніазиду+рифапентину під безпосереднім наглядом, як рівноцінну альтернативу 9-місячному курсу (48). Проте 3-місячний курс **не рекомендований** ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які отримують АРТ, через можливість значних лікарських взаємодій між рифапентином та окремими препаратами, застосовуваними в АРТ (АІІІ) (48). Інші альтернативні схеми терапії для хіміопрфілактики подані в Таблиці 1; схема, заснована на 2-місячному отриманні рифампіцину + піразинаміду, **не рекомендована** через ризик важкого гепатотоксичного впливу, подеколи з летальними наслідками (АІІ). Застосування схем, заснованих на рифампіцині або рифабутині, може потребувати коригування дози засобів для АРТ або рифабутину (Таблиця 5).

Лікування ЛТБІ та АРТ незалежно зменшують ризик захворювання на ТБ (49–51). Отже, рекомендовані обидва втручання за наявності ЛТБІ та показів для АРТ (АІІ).

**Коментар робочої групи:** в Україні препарати ставудин та диданозин не використовуються.

*Згідно чинного на момент написання настанови УКПМД «Туберкульоз» (наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620): Дорослі, які живуть з ВІЛ та мають невідомий або позитивний статус шкірної туберкулінової проби, у яких виключено активний туберкульоз, мають пройти курс профілактичного лікування ізоніазидом 300 мг протягом 6 місяців одноразово. ПЛІ має бути призначений таким особам незалежно від ступеню імуносупресії, також особам на АРТ та вагітним*

## **Моніторинг відповіді на лікування латентної туберкульозної інфекції**

Пацієнти, які методом самостійного прийому отримують щоденне лікування в зв'язку із ЛТБІ, потребують щомісячного моніторингу для оцінки дотримання рекомендованого терапевтичного режиму та своєчасного виявлення ознак можливого токсичного впливу лікарських засобів; як правило, пацієнту виписується кількість лікарських засобів, достатня для прийому протягом місяця. Пацієнти, яким призначають схему, засновану на прийомі лікарських засобів двічі на тиждень, повинні приймати засоби проти ЛТБІ під безпосереднім

наглядом. Ризик гепатиту як реакції на профілактичне отримання ізоніазиду ВІЛ-інфікованими пацієнтами не вищий, ніж за прийому не інфікованими пацієнтами, попри це до початку терапії рекомендоване визначення рівня в сироватці крові аспартат амінотрансферази (АСТ) або аланін амінотрансферази (АЛТ), а також загального білірубіну, вразі аномальних результатів перевірку слід повторити (52). Пацієнти із супутнім хронічним вірусним гепатитом належать до групи підвищеного ризику гепатотоксичного впливу ізоніазиду і за отримання лікування в зв'язку із ЛТБІ потребують ретельного моніторингу. При прийомі ізоніазиду активність печінкових ферментів, як правило, зростає протягом перших 3-х місяців, а потім (завдяки процесу адаптації печінки) повертається до норми всупереч продовженню терапії. Лікування в зв'язку із ЛТБІ слід припинити пацієнтам за відсутності симптомів та із рівнем АСТ, який більш ніж у п'ятеро перевищує верхню межу норми (ULN), пацієнтам із симптомами та рівнем АСТ, який більш ніж утричі перевищує верхню межу норми (ULN), а також пацієнтам, незалежно від симптоматики, із підвищеним вмістом трансаміназ до початку терапії, якщо рівень АСТ більш ніж удвічі перевищує рівень до початку терапії. Пацієнтам за кожного відвідування слід нагадувати про можливі побічні явища ( безпричинна анорексія, нудота, блювота, темна сеча, жовтяниця, шкірні висипи, стійкі парестезії рук та ніг, постійна втомлюваність, слабкість чи лихоманка, що зберігається протягом 3-х днів або більше, аномальна чутливість, легке утворення синців або кровотечі та артралгія), а також про необхідність негайного припинення прийому ізоніазиду з за появи таких явищ та відвідування клініки для обстеження.

Остаточне рішення про поновлення терапії із застосуванням того самого або іншого лікарського засобу для лікування ЛТБІ приймається за результатами оцінки ризику додаткового ушкодження печінки та користі запобігання прогресуванню ТБ (52), а також консультації із експертом із лікування ЛТБІ.

**Коментар робочої групи:** рекомендація щодо призначення препаратів 2 рази на тиждень не відповідає наявній на момент написання клінічної настанови нормативній базі України, лікування ТБ проводиться щоденно.

### **Клінічні прояви ТБ**

Частими клінічними симптомами ТБ є продуктивний кашель, лихоманка, пітливість, зниження маси тіла та втомлюваність. Культурально підтверджений туберкульоз може також мати субклінічний або оліго-симптоматичний перебіг (37). Після початку АРТ та відновлення функцій імунної системи можливе демаскування субклінічного активного ТБ, в результаті чого можливі істотні запальні реакції інфікованого органа.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів прояви активного ТБ залежать від ступеня імунодефіциту (53, 54). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без суттєвого імунодефіциту (тобто, із вмістом CD4 клітин  $> 350$  клітин/мм<sup>3</sup>) клінічна картина ВІЛ-асоційованого ТБ схожа на картину захворювання осіб, не інфікованих ВІЛ. У більшості пацієнтів захворювання обмежене легеньми, рентгенологічною маніфестацією часто є фіброзно-вогнищеві інфільтрати в верхніх долях із кавернами або без них (55). Позалегеневе захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається частіше, ніж у не інфікованих, незалежно від вмісту CD4 клітин, хоча клінічні маніфестації істотно не відрізняються від таких у не інфікованих осіб. За розвитку захворювання слід підозрювати ТБ будь-якої локалізації (56), особливу увагу слід приділяти центральній нервовій системі (ЦНС) та менінгеальним симптомам; в цих випадках своєчасне лікування ТБ є дуже важливим для покращення прогнозу (57, 58).

У пацієнтів з ВІЛ і тяжкою імуносупресією рентгенограма грудної клітини в разі легеневого ТБ істотно відрізняється від такої у осіб із меншим ступенем імунодефіциту. Часто спостерігаються інфільтрати в нижніх долях, середніх долях, інтерстиціальна інфільтрація та

міліарні інфільтрати, тимчасом утворення каверн є рідшими (53, 55, 59). Часто спостерігається інтраторакальна лімфаденопатія, тоді ураження середостіння є частішим, ніж прикореневий лімфаденіт. Навіть за відсутності патологій на рентгенограмі у пацієнтів із ВІЛ інфекцією та легенеvim ТБ можлива наявність кислостійких бактерій в мазках мокротиння та МБТ у посіві, особливо за наявності ураження шийних лімфатичних вузлів. Щобільший ступінь імунодефіциту, то більшою є вірогідність позалегенового ТБ, тобто лімфаденіту, плевриту, перикардиту та менінгіту, із ураженням легенів або без нього; така картина спостерігається у більшості хворих на ТБ пацієнтів із рівнем CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (54). У таких пацієнтів ТБ є важким системним захворюванням із високою температурою, швидким прогресуванням та сепсисом (60).

Гістологічна картина також залежить від ступеня імунодефіциту. У пацієнтів із відносно неушкодженими функціями імунної системи типовими проявами є гранульоматозне запалення за місцем ураження. За прогресування імунодефіциту гранульоми утворюються рідше або можуть бути взагалі відсутні (54).

### **Діагностика ТБ**

Початкова діагностика залежить від анатомічної локалізації симптомів або ознак та полягає в обстеженні легенів, лімфатичних вузлів та цереброспінальної рідини (ЦСР). Навіть за відсутності симптомів або ознак з боку легенів, початкове обстеження пацієнта, за підозри на ВІЛ-асоційований ТБ, завжди повинне включати рентгенографію грудної клітини; ураження легенів є частим незалежно від кількості CD4 клітин (37, 61). Однак рентгенографія грудної клітини є недосконалим методом виявлення захворювання за наявності збудника ТБ в мокротинні, зокрема у пацієнтів із важким імунодефіцитом. Отже, доцільним є проведення аналізу мазка та посіву мокротиння в межах обстеження на можливий ТБ симптоматичних пацієнтів із нормальною рентгенограмою грудної клітини.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо із важким імунодефіцитом та без каверн в легенях, часто не виявляють збудника ТБ в мазках мокротиння (62). Проте кількість мікобактерій за результатами посіву мокротиння не залежить від ВІЛ-інфекції та ступеня імунодефіциту. За використання технології посіву на рідке середовище, чутливість в зразках мокротиння є доволі високою. Рекомендоване дослідження трьох мазків та проведення посіву трьох зразків мокротиння, оскільки в нещодавньому масштабному дослідженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявлена 10% різниця вмісту культури при аналізі другого та третього зразків (63).

За ВІЛ-асоційованого ТБ часте ураження лімфатичних вузлів, а також сукупний результат гістологічного обстеження, аналізу мазків та посіву зразків біоптату, отриманого із збільшених лімфатичних вузлів є доволі високий (64). Необхідне дослідження плевральної рідини, перикардіальної рідини, вільної рідини черевної порожнини за наявності клінічних проявів їх ураження. Результат культурального дослідження сечі та крові залежить від клінічної картини; у пацієнтів із важким імунодефіцитом результат у цих двох рідинах організму може бути відносно високим (54, 56) і може забезпечити підтвердження діагнозу та виділення збудника для подальшого визначення чутливості до лікарських засобів.

Технологія ампліфікації нуклеїнових кислот (НКА) дає можливість швидкої діагностики ТБ, порівняно з тривалим часом, необхідним для виявлення росту мікобактерій; слід розглядати доцільність її застосування у пацієнтів із важким імунодефіцитом та ризиком швидкого клінічного прогресування ТБ (окремі методики аналізу дозволяють також швидко визначити резистентність отриманої культури до лікарських засобів, як було зазначено вище). Тести НКА допомагають вирішити принаймні два завдання за підозри на ВІЛ-асоційований ТБ. По-перше, він дозволяє диференціювати збудників ТБ в мазках із кислостійкими бактеріями. Не туберкульозні мікобактеріальні інфекції є відносно частими у пацієнтів із важким

імунодефіцитом, результати НКА тестів дозволяють обрати належну терапію, а також визначити потребу в ізоляції пацієнтів із позитивним результатом аналізу мазків у разі легеневих форм. По-друге, НКА тести є більш чутливими, ніж визначення кислотостійких бактерій в мазках, та забезпечують отримання позитивних результатів в 50-80% зразків, негативних по мазку та позитивних за посівом (65, 66). Отже, рекомендоване проведення НКА тесту хоча б одного із зразків, отриманих у кожного пацієнта із підозрою на легеневий ТБ (67). Наявні наразі методи НКА тестів затверджені лише для обстеження зразків мокротиння; досвід обстежень зразків інших тканин є значно меншим.

Імунологічний аналіз для виявлення ТБ методом ТШП та IGRA є корисним в незвичних ситуаціях, коли важко отримати чітке свідчення активного ТБ культуральним методом; інформація щодо попереднього інфікування збільшує вірогідність того, що клінічне захворювання може бути ТБ. Негативний результат тесту, однак, не слід розцінювати як виключення можливості ТБ.

Визначення чутливості до лікарських засобів слід проводити із використанням перших зразків біологічного матеріалу, отриманих у пацієнтів із підозрою на ТБ, оскільки резистентність до ізоніазиду та/або рифампіну асоціюється із збільшенням ризику невдачі терапії, рецидивом ТБ та резистентністю до інших протитуберкульозних засобів (68). Наявність мультирезистентного збудника ТБ (MDR TB; визначається як резистентність до принаймні ізоніазиду та рифампіцину) або поширеної резистентності до лікарських засобів (XDR TB; визначається як MDR TB із додатковою резистентністю до фторхінолону та канаміцину, або амікацину, або капреоміцину) асоціюється із істотно збільшеним ризиком смерті (69). Таким чином, рання ідентифікація резистентності до лікарських засобів із відповідним коригуванням терапії та з урахуванням отриманого результату, є критично важливою для успішного лікування ТБ та запобігання поширенню *M.tuberculosis*, резистентних до лікарських засобів.

Визначення чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів першої лінії (тобто, ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду) слід проводити усім пацієнтам, хворим на ТБ, незалежно від джерела отримання зразка. Такі дослідження слід повторити, якщо культура *M. Tuberculosis* в мокротинні залишається позитивною через 4 місяці лікування, або при повторній стає позитивною через 1 місяць чи більше після отримання негативного результату аналізу. Визначення чутливості збудника до протитуберкульозних засобів другої лінії (тобто, фторхінолонів, аміноглікозидів, капреоміцину, етіонаміду) слід проводити виключно в спеціалізованих лабораторіях із широким досвідом в галузі належних лабораторних практик та обмежуватися обстеженням зразків із резистентністю до протитуберкульозних засобів першої лінії.

Стандартний метод перевірки чутливості до лікарських засобів широко застосовується та є належним чином валідованим для лікарських засобів першої лінії. Недоліком цієї методики, однак є тривалість періоду до визначення культури та перевірки чутливості до лікарських засобів, цей період може тривати до 6 тижнів (70) через дуже повільний ріст *M. tuberculosis* в живильному середовищі. Протягом цього періоду пацієнти із резистентним до лікарських засобів ТБ можуть отримувати неефективну емпіричну терапію першої лінії, внаслідок чого можливе подальше поширення бактерій, клінічне погіршення та смерть, особливо, коли йдеться про ВІЛ-інфікованих пацієнтів (69).

Генотипування для ідентифікації мутації, які обумовлюють резистентність до лікарських засобів, дозволяє швидко виявити резистентність. Для ряду протитуберкульозних засобів визначений зв'язок мутацій та резистентності до лікарських засобів (71), розроблені та валідовані комерційні методи ідентифікації генотипової резистентності до рифампіцину (65, 72) та ізоніазиду (72). Наразі розробляються комерційні методи визначення генотипової

резистентності до інших протитуберкульозних засобів (73). Генотипування дає можливість отримання результату вже через 24 години, аналіз проводиться із застосуванням безпосередньо зразків мокротиння.

Якщо лікар підозрює у ВІЛ-інфікованого пацієнта резистентний до лікарських засобів ТБ, йому слід докласти усіх зусиль для прискорення встановлення діагнозу. В Сполучених Штатах відділення CDC по боротьбі із туберкульозом пропонують послугу із молекулярного визначення резистентності до лікарських засобів, проведення швидкої молекулярної перевірки резистентності до наявних протитуберкульозних засобів першої та другої лінії терапії, якщо у пацієнта підтверджений діагноз ТБ або при підозрі на ТБ, та можливість проведення місцевої діагностики відсутня (<http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/default.htm>).

Резистентність до лікарських засобів слід підозрювати у пацієнта, який:

- має контакти із особою, хворою на резистентний до лікарських засобів ТБ;
- мешкає в місцевості з високим поширенням первинного резистентного до лікарських засобів ТБ, наприклад у країні або області із високим рівнем резистентного до лікарських засобів ТБ у пацієнтів, у яких захворювання було діагностовано вперше (74);
- стійке позитивне виявлення *M. tuberculosis* в мазках або методом посіву через 4 місяці лікування;
- попереднє лікування ТБ, особливо, якщо терапія проводилась не під наглядом або була з будь-якої причини перервана.

**Коментар робочої групи:** Україна належить до 5 країн Європейського регіону з найбільшою кількістю стійких форм до ПТП ТБ, зокрема первинна резистентність до ПТП складає 26% за даними епідеміологічного дослідження у 2014 році.

### **Лікування захворювання**

В деяких установах в Сполучених Штатах не туберкульозні мікобактеріальні інфекції спостерігаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів частіше, ніж ТБ. Проте, враховуючи, що ТБ є дуже вірулентним та становить більший ризик зараження, потреба в лікуванні є більш нагальною, ніж за інших нетуберкульозних мікобактеріальних інфекціях. До того ж протитуберкульозні лікарські засоби першої лінії характеризуються високою активністю *Mycobacterium kansasii* щодо поширення нетуберкульозного мікобактеріального інфекційного захворювання, клінічна та рентгенологічна картина якого схожа на ТБ (75). На додаток, з належним доступом до бульйонних культур та молекулярної діагностики (ПЛР та генотипування, для визначення резистентності), період між отриманням позитивного мазка та ідентифікації збудника є нетривалим.

**Коментар робочої групи:** в Україні статистичні дані щодо Мікобактеріозів серед ВІЛ-інфікованих відсутні.

ТБ у пацієнтів із важким імунodefіцитом може швидко прогресувати та призвести до смерті, якщо лікування затримується. Крім того, у таких пацієнтів часто спостерігається негативний результат мазка мокротиння. Отже, після отримання зразків для визначення збудника та молекулярного діагностичного тесту, слід призначати емпіричну протитуберкульозну терапію пацієнтам із клінічною та рентгенологічною картиною, характерною для ВІЛ-асоційованого ТБ (АІІ).

Перша лінія терапії в зв'язку із підозрюваним ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є такою ж, як і у не ВІЛ-інфікованих пацієнтів, та полягає в застосуванні комбінації чотирьох препаратів – ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу (АІ). Розширена початкова схема, яка включає принаймні моксифлоксацин або левофлоксацин та аміноглікозид або капреоміцин,

застосовується за серйозної підозри на резистентність до рифампіцину із/або безрезистентністю до інших препаратів (**ВІІІ**). При і підозрі на резистентність до лікарських засобів слід проконсультуватись із спеціалістом із лікування ТБ. Терапія під безпосереднім наглядом рекомендована усім пацієнтам із підозрою на ВІІІ-асоційований ТБ (**АІІ**). Ймовірність успіху терапії зростає за належного догляду за пацієнтом, соціальній допомозі, а також допомозі в зв'язку із ВІІІ (наприклад, посиленої терапії під безпосереднім наглядом).

У разі чутливості до лікарських засобів призначається 2-місячний інтенсивний курс із застосуванням 4-х зазначених вище препаратів. Етамбутол можна відмінити за умови підтвердження чутливості до ізоніазиду та рифампіцину. Піразинамід можна відмінити через 2 місяці. Після цього в курсі продовження терапії застосовується ізоніазид та рифампіцин.

Переривчатий прийом (не щоденно) протитуберкульозних засобів сприяє проведенню терапії під наглядом. Однак режим дозування із прийомом лікарських засобів двічі або тричі на тиждень під час інтенсивного курсу асоціюється із збільшеним ризиком невдачі терапії або рецидиву із резистентністю до лікарських засобів класу рифампіцину (76–78). Отже, під час інтенсивного курсу терапії (**АІІ**) рекомендований щоденний прийом (5–7 днів на тиждень) під безпосереднім наглядом .

Щоденний прийом (5–7 днів на тиждень) або прийом двічі на тиждень рекомендований в курсі продовження терапії (**АІІ**). Режим дозування, якими передбачений прийом препаратів раз або двічі на тиждень в курсі продовження терапії, асоціюється із збільшеним ризиком невдачі терапії або рецидиву із резистентністю до лікарських засобів класу рифампіцину (79, 80). Різниця між результатами щоденного прийому та прийому тричі на тиждень в курсі продовження терапії в рандомізованих дослідженнях належним чином не вивчалась; дані спостережень та мета-аналізів свідчать про те, що прийом тричі на тиждень в курсі продовження терапії не асоціюється із збільшенням ризику несприятливого прогнозу ТБ (наприклад невдачею терапії, рецидивом або надбанням резистентності до лікарських засобів) (81).

Оптимальна тривалість лікування ВІІІ-інфікованих пацієнтів, хворих на ТБ та чутливих до лікарських засобів, невідома. Загалом, були отримані задовільні результати при проведенні 6-місячного курсу терапії (2 місяці – ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол, із подальшим вживанням ізоніазиду та рифампіцину протягом наступних 4-х місяців), яка проводилась під безпосереднім наглядом ВІІІ-інфікованим пацієнтам. Дані рандомізованого дослідження, проведеного в Сполучених Штатах, продемонстрували відмінні та порівнянні результати 6-ти та 9-ти місячних результатів лікування пацієнтів, хворих на ТБ, але дослідження має недостатню статистичну силу (82). Дані двох досліджень, проведених в умовах високої поширеності ТБ, свідчать про більший ризик рецидиву ТБ за проходження 6-ти місячного курсу терапії проти результатів 9-ти (76) або 12-ти місячних курсів (83). А втім застосовність висновків цих двох досліджень в країнах із низьким рівнем захворюваності, в яких широко впроваджена АРТ, як-от Сполучені Штати, не підтверджена.

Ґрунтуючись на результатах подальших досліджень, можна рекомендувати 6-ти місячний курс терапії більшості пацієнтів із ВІІІ-асоційованим, чутливим до лікарських засобів ТБ (**ВІІ**). Збільшення тривалості курсу до 9-ти місяців рекомендоване в разі наявності збудника в зразках мокротиння, отриманих через 2 місяці лікування (**ВІІ**). Збільшення тривалості курсу до 9-12-ти місяців рекомендоване і пацієнтам із ураженням ЦНС (**ВІІ**). Пацієнтам із ТБ кісток та суглобів рекомендоване лікування тривалістю 6–9 місяців (**ВІІ**). Тривалість терапії ґрунтується на кількості отриманих доз, а не на календарному часі (**ВІІІ**), враховуючи істотну різницю між кількістю доз та календарним часом вразі пропуску прийому через недотримання рекомендованого режиму або проблем, зумовлених непереносимістю чи токсичним впливом.



Патогенетична терапія із застосуванням кортикостероїдів збільшує виживання пацієнтів із ВІЛ-асоційованим ТБ та ураженням ЦНС (84) чи перикарду (85) (AI). Дотепер не проведено жодного дослідження для порівняння результатів патогенетичного застосування кортикостероїдів різними дозами або курсами різної тривалості. В дослідженнях результатів патогенетичного застосування кортикостероїдів в зв'язку із ураженням ЦНС застосовувався дексаметазон (по 0,3–0,4 мг/кг/добу, протягом 2–4 тижнів, із подальшим зменшенням дози на 0,1 мг/кг на тиждень до досягнення дози 0,1 мг/кг, надалі – по 4 мг на добу із зниженням дози на 1 мг/тиждень; загальна тривалість – 12 тижнів); преднізон або преднізолон застосовувались в дослідженнях, проведених із залученням пацієнтів із ураженням перикарду (по 60 мг/добу, із зниженням на 10 мг на добу; загальна тривалість терапії – 6 тижнів).

**Коментар робочої групи:** Згідно з чинною на момент написання клінічної настанови нормативною базою України, в стандартному режимі лікування чутливого ТБ передбачене застосування в інтенсивній фазі 4 ПТП. В підтримувальній фазі 2 ПТП (ізоніазид та рифампіцин). Переривчастий курс лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не рекомендований. Для хворих з туберкульозом кісток рекомендується лікування тривалістю 9 місяців.

### **Особливості початку АРТ**

Оптимальна терапія ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ТБ, вимагає одночасної терапії в зв'язку з обома інфекціями; послідовне лікування в зв'язку із ТБ, а потім–ВІЛ, **не рекомендоване** (86). Одночасне лікування в зв'язку із ВІЛ та ТБ є складним через потребу дотримуватись режиму прийому багатьох лікарських засобів, призначених в зв'язку із двома інфекціями; можливість лікарської взаємодії між рифампіцином та багатьма антиретровірусними препаратами; сумачію побічних реакцій на протитуберкульозні та антиретровірусні препарати, а також виникнення синдрому відновлення імунної системи (СВІС). Всупереч цим значним клінічним складнощам, одночасне лікування при ВІЛ-асоційованому ТБ покращує прогноз виживання (86), особливо пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, зменшує ризик додаткових опортуністичних захворювань, між ними і ТБ (87); забезпечує збільшення частоти випадків вірусної супресії (88); покращує результати лікування ТБ (89).

Ранній початок АРТ на фоні терапії в зв'язку із ТБ може ускладнити лікування внаслідок збільшення кількості препаратів, їхнього токсичного впливу, лікарської взаємодії та явищ СВІС. Однак нещодавно завершені рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували, що АРТ є безпечною за проведення лікування в зв'язку із ТБ, без ризику щодо відповіді на лікування в зв'язку із ВІЛ, а також, що АРТ забезпечує зниження смертності та частоти ВІЛ-асоційованих захворювань (86–88).

В дослідженні SAPIT було рандомізовано 642 дорослих пацієнти із Південної Африки, із вмістом CD4 клітин < 500 клітин/мм<sup>3</sup> та хворих на ТБ, що був підтверджений наявністю кислотостійких бактерій в мазках, о щоб отримати АРТ трьома режимами: терапію розпочинали одночасно із лікуванням ТБ; після завершення інтенсивного курсу лікування, але до завершення лікування в зв'язку із ТБ; після завершення лікування в зв'язку із ТБ (86). Дослідження було припинено достроково, оскільки смертність в двох групах комбінованої терапії була на 56% нижчою, ніж у групі послідовної терапії, що підтвердило потребу призначення АРТ до завершення лікування в зв'язку із ТБ. Варто зазначити, що виживання пацієнтів, залучених у дослідження, залежало також і від вмісту CD4 клітин і було найбільшим серед пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні від 200 до 500 клітин/мм<sup>3</sup> до початку лікування. Оновлений аналіз даних дослідження SAPIT свідчить про те, що користь від раннього початку АРТ була найбільшою для пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, а також, що в осіб із більшим вмістом CD4 клітин, яким АРТ розпочинали в період перших 4-х тижнів

курсу продовження терапії в зв'язку із ТБ, частота випадків СВІС та побічних реакцій була меншою (90).

В дослідженнях CAMELIA та A5221 отримали додаткову інформацію стосовно оптимального часу початку АРТ на фоні терапії в зв'язку із ТБ. У дослідженні CAMELIA, проведеним в Камбоджі, 661 дорослий пацієнт із підтвердженим діагнозом легеневої ТБ та медіанним вмістом CD4 клітин  $< 25$  клітин/мм<sup>3</sup> (інтерквартильний діапазон [ІКД10-56]), був рандомізований для отримання АРТ через 2 або 8 тижнів після початку лікування в зв'язку із ТБ. Ризик смерті в групі початку АРТ через 8 тижнів знизився до 27%, а в групі початку АРТ через 2 тижні – до 18%, у пацієнтів, які вижили, частота випадків супресії вірусу була дуже високою ( $> 95\%$ ) (88). В дослідженні АСТГ А5221 було рандомізовано 809 пацієнтів із підтвердженим або підозрюваним ТБ та медіанним вмістом CD4 клітин 77 клітин/мм<sup>3</sup> (ІКД33-146), в Північній Америці, Південній Америці, Африці та Азії для негайного (в період перших 2-х тижнів) або раннього початку АРТ (через 8–12 тижнів) (87). Частота нових ОІ або смерті через 48 тижнів ( $P = 0,45$ ) становила 12,9% в групі негайного початку терапії, а в групі раннього початку – 16,1%. У пацієнтів із вмістом CD4 клітин  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup> на етапі скринінгу частота випадків СНІД або смерті в групі негайного початку терапії становила 15,5% проти 26,6% в групі раннього початку АРТ ( $P = 0,02$ ). Випадки асоційованого із туберкульозом СВІС (ТБ-СВІС) в групі негайного початку АРТ (11%) спостерігались частіше, ніж в групі раннього початку (5%) ( $P = 0,002$ ). Частота супресії вірусу в обох групах була однаковою.

В інших нещодавно завершених дослідженнях, проведених із залученням меншої кількості пацієнтів або без рандомізації, отримані подальші свідчення щодо користі раннього початку АРТ. В дослідженні PART, проведеним із залученням лише пацієнтів із ТБ та ВІЛ та вмістом CD4 клітин  $> 350$  клітин/мм<sup>3</sup>, навіть короткочасний 6-ти місячний курс АРТ, розпочатий одразу після діагностики ТБ, забезпечив зниження частоти випадків СНІДу або смерті, порівнюючи з відкладенням призначення АРТ до зниження вмісту CD4 клітин до рівня  $> 250$  клітин/мм<sup>3</sup> (91). Нещодавній ретроспективний аналіз даних ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів із ТБ з широкою резистентністю до лікарських засобів засвідчив 62% зменшення смертності пацієнтів, які отримували АРТ (92).

Оптимальна стратегія лікування туберкульозного менінгіту є менш визначеною. У В'єтнамі проведене рандомізоване дослідження щодо порівняння результатів негайного початку АРТ або через 2 місяці після початку лікування ТБ у 253 пацієнтів із ВІЛ-асоційованим туберкульозним менінгітом (93). В цьому дослідженні не продемонстроване зниження смертності при ранньому початку АРТ. Навпаки, ранній початок АРТ асоціювався із вірогідно більшою кількістю важких побічних явищ (102), порівняно із показниками в групі відкладеної терапії (87;  $P = 0,04$ ). Загальні показники смертності та важких побічних явищ в цьому дослідженні були надзвичайно високими (58% та 89–90%, відповідно), що, частково, є результатом дуже важкого захворювання на СНІД і, можливо, не характерне для інших обставин. Проте раннє призначення АРТ пацієнтам із туберкульозним менінгітом слід здійснювати із обережністю.

Якщо ТБ розвивається у пацієнтів, які вже отримують АРТ, лікування в зв'язку із ТБ слід призначати негайно (AIII), а АРТ слід модифікувати для зниження ризику лікарської взаємодії за збереження вірусної супресії. Якщо ТБ розвивається на фоні вірусологічної невдачі, слід провести тест на резистентність до лікарських засобів, застосованих в АРТ, та обрати іншу схему АРТ і заходи для суворішого контролю дотримання призначеної терапії, щоб забезпечити вірусну супресію та мінімізацію лікарської взаємодії із протитуберкульозними препаратами.

Як висновок: АРТ рекомендована усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на ТБ (AI). Пацієнтам, які не отримували АРТ раніше, АРТ слід починати в період 2-х тижнів, якщо вміст

CD4 клітин становить  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup>, а іншим пацієнтам – через 8–12 тижнів (AI). Враховуючи потребу в отриманні п'яти–семи нових лікарських засобів за короткий період, пацієнтам слід пропонувати допомогу у дотриманні призначеного терапевтичного режиму. Раннє призначення АРТ пацієнтам із ТБ менінгітом та низьким вмістом CD4 клітин асоціюється із додатковим ризиком, отже, необхідний ретельний моніторинг та консультація із експертами. Раннє призначення АРТ потребує тісного співробітництва спеціалістів із лікування ВІЛ та ТБ, експертних знань для обрання схеми АРТ, а також підтримки пацієнтів службами нагляду для забезпечення дотримання рекомендованого терапевтичного режиму.

### **Лікарські взаємодії при лікуванні ВІЛ-асоційованого туберкульозу**

Використання рифаміцину є запорукою ефективного короткотривалого лікування ТБ. Втім доступні наразі рифаміцини (рифампіцин, рифабутин та рифапентин) характеризуються істотними взаємодіями із антиретровірусними препаратами (Таблиця 5). Такі лікарські взаємодії є складними, зумовлені активацією рифаміцином генів, які контролюють метаболічне перетворення та транспорт антиретровірусних препаратів.

У разі ВІЛ-асоційованого ТБ перевагу слід надавати комбінованій терапії, заснованій на застосуванні рифампіцину в зв'язку із ТБ та антиретровірусних препаратів, ефавірензу та двох аналогів нуклеозидів (-тидів) (AII). АРТ із застосуванням ефавірензу асоціюється із відмінними результатами лікування ТБ та ВІЛ, а також із низькою частотою випадків важкої токсичності (94). Висновки щодо зміни концентрації ефавіренцу за одночасного застосування з рифампіцином є суперечливими. За результатами ранніх досліджень повідомлялось про 26% зменшення експозиції ефавіренцу (95), але в пізніших та масштабніших дослідженнях ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ТБ (зокрема пацієнтів із надлишковою масою тіла), суттєвий вплив рифампіцину на показники експозиції ефавіренцу виявлений не був (96, 97). Отже, попередні рекомендації збільшувати дозу ефавіренцу, зокрема в терапії пацієнтів із масою тіла  $> 60$  кг, не підтверджені вірогідними даними, до того ж таке збільшення має ряд недоліків, а саме: складність прийому, неможливість застосування комбінованих препаратів ефавіренцу – тенофовіру та емтрицитабіну, а також збільшення частоти побічних явищ з боку нервової та психічної системи. Враховуючи відмінні результати комбінованої терапії із застосуванням стандартної дози ефавіренцу (94, 98), рекомендоване застосування ефавіренцу дозою 600 мг (BII).

Рифампіцин істотно впливає на концентрацію невірапіну, проте клінічні результати лікування пацієнтів із застосуванням комбінації рифампіцину, в зв'язку із ТБ, та антиретровірусних препаратів (невірапіну та двох аналогів нуклеозидів) є задовільними (94, 99, 100). А втім дані нещодавнього рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що результати прийому один раз на день невірапіну із діданозином та ламівудином поступаються результатам прийому один раз на день ефавіренцу в комбінації із тими ж нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) в зв'язку із ВІЛ-асоційованим ТБ, для лікування якого застосовується рифампіцин (101). В лікуванні пацієнтів, яким не показаний ефавіренц, внаслідок непереносимості або раннього періоду вагітності, можливе проведення АРТ на основі невірапіну, але без вступних доз невірапіну для пацієнтів, які вже отримували рифампіцин принаймні протягом двох тижнів, а також необхідний постійний моніторинг вмісту ВІЛ РНК в плазмі крові (94).

Пацієнтам із штамом ВІЛ, резистентним до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), або із непереносимістю ефавіренцу та невірапіну, рекомендована терапія на основі рифабутину, в зв'язку із ТБ, в комбінації із антиретровірусними препаратами, а саме, інгібіторами протеази (PI), підсиленими рітонавіром (BIII). Істотний вплив рифампіцину на концентрацію в сироватці крові лопінавіру може бути подоланий високою

дозою рітонавіру (102), але є повідомлення про високу частоту гепатотоксичного впливу за отримання здоровими волонтерами підсилених у високих дозах рітонавіром інгібіторів протеази (ІІ) в комбінації із рифампіцином (103–105). Рифабутин чинить незначний вплив на підсилений рітонавіром лопінавір (106) або атазанавір (107), за одночасного прийому можливе помірне зростання концентрації дарунавіру (108) та фосампренавіру (109).

Все-таки усі ІІ значно підвищують концентрацію в сироватці крові рифабутину (а також одного із його основних метаболітів, дезацетил-рифабутину). Отже, слід зменшувати дозу рифабутину для запобігання токсичного впливу, обумовленого зависокою дозою, наприклад, увеїту (110). Питання щодо рівня зниження дози рифабутину залишається суперечливим. В дослідженнях, проведених із залученням здорових волонтерів, за призначення рифабутину дозою 150 мг, через день, в комбінації із підсиленими рітонавіром ІІ, досягалась концентрація рифабутину в сироватці крові рівнозначна або вища (із значно більшою концентрацією дезацетилового метаболіту), ніж за щоденного отримання рифабутину дозою 300 мг, без ІІ (108, 109, 111). Однак є дані про розвиток резистентності до рифаміцину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ТБ, за прийому препарату дозою 150 мг, тричі на тиждень, в комбінації із антиретровірусними препаратами, підсиленими ІІ(112, 113).

Поки не отримані додаткові дані, ми рекомендуємо застосування рифабутину по 150 мг на добу (принаймні протягом перших 2-х місяців лікування ТБ) в лікуванні пацієнтів, які отримують АРТ на основі ІІ (**ВІІ**). В такій ситуації доцільним є моніторинг концентрації рифабутину (113). Дуже важливим є постійний моніторинг дотримання рекомендованої АРТ, оскільки зменшені дози рифабутину будуть неадекватними у разі припинення прийому пацієнтом ІІ.

Клінічний досвід застосування рифампіцину в комбінації із ралтегравіром, антагоністами хемокінового рецептора CCR5 та ННІЗТ другого покоління, є мінімальним. Концентрація ралтегравіру зменшується за одночасного прийому із рифампіцином, отже, рекомендоване збільшення дози ралтегравіру (до 800 мг, двічі на добу), але результати застосування препарату такою дозою в клінічних дослідженнях не визначались. Також відсутні оприлюднені дані щодо застосування рифампіцину або рифабутину в комбінації із елвітегравіром, підсилим кобіцистатом, хоча можна очікувати, що лікарські взаємодії та необхідне коригування дози є такими ж, як і за комбінованого застосування разом із підсиленими ІІ. Ці антиретровірусні препарати слід застосовувати виключно в разі потреби збільшення ефективності АРТ, і, обов'язково, після консультації із експертом у відповідній галузі. Із появою нових антиретровірусних препаратів розроблятимуться і рекомендації щодо їхнього застосування в комбінації із протитуберкульозними препаратами.

Діапазон та важкість лікарських взаємодій рифаміцинів та багатьох антиретровірусних препаратів – складне питання. Однак слід докладати усіх зусиль для включення рифаміцину в схему лікування ТБ; в разі лікарської взаємодії між рифаміцинами та антиретровірусними препаратами слід впроваджувати відповідні заходи, а не уникати їх. Рифаміцини і досі є найбільш ефективними препаратами для лікування ТБ, схеми, засновані лише на 2-місячному отриманні рифампіцину, асоціюються із збільшенням ризику невдачі терапії та рецидиву у пацієнтів із ВІЛ-асоційованим ТБ (114, 115). В терапії пацієнтів із *M.tuberculosis*, чутливими до рифампіцину, рифаміцин може не застосовуватися виключно за наявності серйозних побічних явищ, із високою ймовірністю зумовлених саме отриманням цього лікарського засобу.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні елвітегравір, підсилий кобіцистатом, не зареєстрований як лікарський засіб.

**Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Пацієнтам із легневим ТБ потрібно проводити аналіз мазків мокротиння та посівів, для

виявлення конверсії збудника у відповідь на терапію (визначається як два негативних результати аналізу поспіль). Як правило, в зразках мокротиння пацієнтів із чутливим ТБ не виявляють збудника вже через 2 місяці після початку терапії першої лінії в зв'язку із ТБ; збудники із мокротиння можуть зникати пізніше у пацієнтів із важким захворюванням, наприклад кавернозним ТБ (116). Якщо у пацієнта відсутня конверсія під час перших 4-х місяців лікування, потрібна перевірка для виявлення невдачі терапії або набуття резистентності до лікарських засобів.

Побічні реакції на протитуберкульозну терапію ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігаються часто (52, 117–120). Оскільки альтернативні лікарські засоби часто є менш ефективними та чинять токсичний вплив частіше, ніж ПТП першої лінії, а також через важку діагностику реакції на лікарський засіб та виявлення її причини, не слід відмінити засоби першої лінії (зокрема ізоніазид, рифампіцин або рифабутин) до отримання переконливих підтверджень того, що причиною реакції є певний протитуберкульозний засіб. В такій ситуації рекомендовано проконсультуватись із спеціалістом із лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Багато протитуберкульозних засобів викликають часті реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (121). За наявності симптомів з боку ШКТ слід перевірити вміст АСТ та білірубіну, для виключення гепатотоксичності. Як правило, за наявності симптомів з боку ШКТ, не обумовлених гепатотоксичністю, слід призначити відповідне лікування без відміни протитуберкульозних засобів; початковими заходами є зміна часу прийому або прийом лікарських засобів разом із їжею.

Частими побічними явищами усіх протитуберкульозних засобів є шкірні висипи. Якщо висип є незначним, уражає лише обмежену ділянку або викликає свербіж, для симптоматичного лікування слід призначити антигістамінні засоби, прийом протитуберкульозних засобів не відмінюють. Якщо висип є важким, усі протитуберкульозні засоби слід відмінити аж до істотного зменшення інтенсивності висипу, поновлення протитуберкульозних засобів слід здійснювати по чергово один за одним із інтервалом в 2–3 дні. Передусім слід відновлювати прийом рифампіцину або рифабутину, беручи до уваги їхню важливу роль в терапії. За повторної появи висипу, першим відмінюють останній із поновлених препаратів. Вразі петехіальних висипів, обумовлених тромбоцитопенією, подальший прийом рифампіцину або рифабутину слід скасувати (122). Вразі генералізованого висипу, асоційованого із лихоманкою або із ураженням слизових оболонок, слід негайно відмінити усі препарати та перевести пацієнта на альтернативні протитуберкульозні засоби; подальше лікування ЛТБІ або ТБ слід здійснювати під контролем спеціаліста.

Лихоманка у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ефективну терапію в зв'язку із ТБ протягом кількох тижнів, може бути зумовлена реакцією на лікарський засіб, іншою інфекцією або СВІС (123). Якщо суперінфекція або загострення ТБ як потенційні причини лихоманки виключені, слід відмінити усі протитуберкульозні засоби. Після завершення лихоманки слід дотримуватись таких же правил поновлення/відміни лікування, як і за шкірних висипів.

Зростання вмісту АСТ спостерігається приблизно у 20% пацієнтів, які отримували стандартну схему лікування із застосуванням чотирьох протитуберкульозних засобів (124). Індуковане лікарськими засобами ушкодження печінки може бути спричинене ізоніазидом, рифаміцинами, піразинамідом або рядом антиретровірусних засобів. Індуковане лікарськими засобами ушкодження печінки визначається як збільшення вмісту АСТ до рівня, який в  $\geq 3$  рази перевищує верхню межу норми або рівень до початку лікування (залежно від того, який із показників є більшим) за наявності симптомів, або в  $> 5$  разів перевищує верхню межу норми за відсутності симптомів (125). На додаток до зростання вмісту АСТ, інколи можливе

непропорційне зростання вмісту білірубіну та лужної фосфатази. Така картина спостерігається частіше за гепатотоксичності, обумовленої рифаміцином, ніж ізоніазидом або піразинамідом. У більшості пацієнтів безсимптомне підвищення вмісту амінотрансфераз минає без специфічного лікування.

За відсутності симптомів, підвищення вмісту АСТ до рівня, який в  $< 3$  рази перевищує верхню межу норми, не є підставою для зміни протитуберкульозної терапії, але частота клінічних обстежень та лабораторних аналізів має бути збільшена. Якщо вміст АСТ перевищує верхню межу норми в  $\geq 5$  разів, незалежно від наявності симптомів, або в  $> 3$  рази за наявності симптомів, або за вірогідного збільшення вмісту білірубіну та/або лужної фосфатази, гепатотоксичні препарати слід відмінити та негайно обстежити пацієнта. За значного підвищення вмісту інших трансаміназ або білірубіну необхідне серологічне обстеження на гепатит А, В та С; пацієнта слід розпитати про симптоми, які свідчать про захворювання жовчовивідних шляхів, а також про вживання алкоголю та інших гепатотоксичних засобів.

В разі потреби відміни протитуберкульозних засобів внаслідок гепатотоксичності, видається доцільною заміна трьох протитуберкульозних засобів на засоби без гепатотоксичного впливу (залежно від етапу протитуберкульозної терапії, ступеня захворювання, ступеня важкості імунодефіциту), аж до визначення специфічної причини гепатотоксичності та визначення альтернативної схеми лікування. Прийом протитуберкульозних засобів відновлюють по одному, після зниження вмісту АСТ до рівня, який в  $< 2$  рази перевищує верхню межу норми, або до вмісту, близького до рівня до початку лікування, за наявності попередніх порушень. Оскільки рифаміцин є критичною складовою протитуберкульозної терапії та ймовірність його гепатотоксичного впливу є меншою, ніж ізоніазиду або піразинаміду (45, 124), відновлення терапії слід починати із рифаміцину. За відсутності зростання вмісту АСТ через 1 тиждень, слід поновити прийом ізоніазиду. Піразинамід можна поновити через 1 тиждень після поновлення ізоніазиду, за відсутності зростання вмісту АСТ. Якщо симптоми з'являються знов або зростає вміст АСТ, слід відмінити останній із відновлених препаратів. Якщо рифампін та ізоніазид добре переносяться, а гепатит був важким, причиною вважається піразинамід, і його подальший прийом слід відмінити. В цьому випадку терапію можна продовжити до 9-ти місяців, застосовуються лише рифампін та ізоніазид, залежно від кількості отриманих пацієнтом доз піразинаміду, важкості захворювання та бактеріологічного статусу.

**Коментар робочої групи:** В Україні не передбачена тактика продовження лікування до 9-ти місяців, згідно чинного на момент написання клінічної настанови УКПМД «Туберкульоз».

У пацієнтів із активним ТБ, який щойно діагностований або не діагностований, ТБ-СВІС є частим ускладненням на ранньому етапі. Вважається, що ця проблема є результатом відновлення імунної системи, внаслідок чого виникають запальні реакції, спрямовані на *M.tuberculosis* за місцем ураження (126–128). ТБ-СВІС характеризується надлишковою місцевою або системною запальною реакцією. Визначають дві форми ТБ-СВІС: парадоксальна та демаскуюча реакції. Визначення обох синдромів публікувалось раніше (129).

Парадоксальна форма ТБ-СВІС спостерігаються у пацієнтів із активним ТБ, який був діагностований до початку АРТ. Як правило, у таких пацієнтів спостерігається клінічне покращення перебігу ТБ до початку АРТ. Протягом перших тижнів АРТ (інколи пізніше) у пацієнтів виникають нові симптоми або рецидив, а також нові клінічні або рентгенологічні ознаки ТБ, загострення або рецидив таких ознак. Частими та важливими маніфестаціями парадоксального ТБ-СВІС є виснажлива лихоманка, розвиток або загострення лімфаденопатії, поява або погіршення інфільтратів в легенях. Смерть внаслідок парадоксальної форми ТБ-СВІС є нечастою (127, 130), але загрозливі для життя клінічні прояви включають збільшення розміру церебральних туберкулом, загострення менінгіту, збільшення перикардіального

випоту, наслідком чого є тампонада серця, поширення ураження легенів із дихальною недостатністю, збільшення розміру лімфатичних вузлів, наслідком чого може бути обструкція дихальних шляхів, та розрив селезінки через її швидке збільшення (127, 131, 132). У пацієнтів із дисемінованим ТБ часто спостерігається ураження печінки, маніфестаціями чого є збільшення та чутливість печінки при пальпації, нудота та блювота, розвиток холестазу та, подеколи, жовтяниця (133, 134). За результатами біопсії виявляють грануломатозний гепатит. Печінковий ТБ-СВІС складно відрізнити від індукованого лікарськими засобами ушкодження печінки.

Парадоксальна форма ТБ-СВІС є відносно частою у пацієнтів, яким починають АРТ на фоні лікування у зв'язку із ТБ (8-43%). Згідно із результатами щойно проведеного мета-аналізу, сукупна частота випадків СВІС становить 15,7%, а випадків із смертельними наслідками –3,2% (130). Симптоми парадоксального ТБ-СВІС, як правило, спостерігаються через 1–4 тижні після початку АРТ (135–140). У середньому синдром триває 2–3 місяці (131, 141), але у деяких пацієнтів зберігається місяцями, а в поодиноких випадках локальні маніфестації можуть зберігатись або проявлятись як рецидиви протягом понад одного року після появи (129, 141, 142).

Найчастішими ідентифікованими факторами ризику парадоксального ТБ-СВІС є низький вміст CD4 клітин на початку АРТ (особливо вміст CD4 клітин  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup>) (133, 143), дисемінований або позалегеневий ТБ (131, 137, 139, 143), а також короткий інтервал між початком лікування в зв'язку із ТБ та АРТ, зокрема протягом перших 2-х місяців лікування в зв'язку із ТБ (131, 136, 138).

Діагностика парадоксального ТБ-СВІС може бути складною, стандартного (абсолютного, чіткого) тесту для підтвердження діагнозу не існує. Таким чином, діагностика ґрунтується на характерній клінічній картині: зниження інтенсивності симптомів ТБ до початку АРТ; підвищення інтенсивності симптомів ТБ після початку АРТ; наявність відповіді на АРТ (збільшення вмісту CD4 клітин та/або зниження вірусного навантаження); а також, що найважливіше, на результатах досліджень, щоб виключити альтернативні причини погіршення, зокрема, невиявлену раніше резистентність до протитуберкульозних засобів.

В більшості випадків парадоксального ТБ-СВІС специфічне лікування не потрібне. Багатьом пацієнтам потрібна симптоматична терапія (знеболювальні, противоблювотні засоби), а також, заважких симптомів, слід розглянути доцільність протизапальної терапії. Дані одного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів із середньо-важким парадоксальним СВІС продемонстрували, що прийом преднізолону (по 1,5 мг/кг/добу, протягом 2 тижнів, із наступним прийомом дозою 0,75 мг/кг/добу, упродовж 2-х тижнів) забезпечує зменшення кількості днів госпіталізації (кінцевий показник) та зниження потреби в амбулаторному лікуванні (144). У пацієнтів, які отримували преднізон, спостерігалось скоріше зниження інтенсивності симптомів та покращення рентгенологічної картини. Покращення за показниками смертності продемонстроване не було, але пацієнти із загрозливими для життя явищами, наприклад, ураженням нервової системи, в дослідження не включались. Дані цього дослідження (144), спостережень (132), та клінічних досліджень результатів вживання пацієнтами кортикостероїдів в зв'язку із появою ознак туберкульозного менінгіту ( під час якого вживання кортикостероїдів забезпечило зниження смертності) (84), свідчать про доцільність застосування кортикостероїдів при ТБ-СВІС із ураженням ЦНС. Для незначної частини пацієнтів 4-х тижнів прийому кортикостероїдів є недостатньо, і вони можуть потребувати поступового зниження дози стероїдів упродовж кількох місяців (**ВІІ**). Зниження дози кортикостероїдів здійснюється із урахуванням повторних клінічних оцінок симптомів та маркерів запалення, як-от лихоманка та тахікардія (**ВІІ**). Слід уникати застосування

кортикостероїдів в терапії пацієнтів із саркомою Капоші (145), а також, якщо діагноз парадоксального ТБ-СВІС є сумнівним.

Деякі спеціалісти застосовують нестероїдні, а протизапальні препарати для забезпечення симптоматичного полегшення у пацієнтів із ТБ-СВІС низької важкості (СІІІ). Аспірація серозної рідини за збільшення її об'єму, в разі великого туберкульозного абсцесу або гнійного лімфаденіту, може забезпечити симптоматичне полегшення. Можуть бути потрібні повторні аспірації, оскільки рідина може накопичуватись знову.

Демаскуючий ТБ-СВІС можливий у пацієнтів, у яких ТБ не було діагностовано до початку АРТ (через субклінічний або оліго-симптоматичний перебіг, або якщо діагностика не проводилась). У таких пацієнтів спостерігається дуже швидкий розвиток запальних проявів ТБ у перші тижні проведення АРТ (129). Частою картиною є легеневий ТБ із швидким розвитком симптомів та клінічними проявами, характерними для бактеріальної пневмонії, із високою температурою, порушенням дихання, сепсисом та злиттям вогнищ на рентгенограмі грудної клітини (129, 146–148). Також можливі вогнищеві запальні маніфестації, як-от абсцес та лімфаденіт (149). Рекомендована стандартна протитуберкульозна терапія в комбінації із кортикостероїдами, якщо прояви є загрозливими для життя, хоча дані клінічних досліджень, які б підтверджували ефективність застосування кортикостероїдів, відсутні (ВІІІ).

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Причини невдачі терапії включають невиявлену вчасно резистентність до препарату першої лінії терапії, недотримання рекомендованого терапевтичного режиму, призначення неправильної або неадекватної схеми лікування, отримання препаратів дозою, меншою за терапевтичну, внаслідок мальабсорбції або лікарської взаємодії, суперінфекції штамом *M.tuberculosis*, резистентним до лікарських засобів, або набута резистентність до лікарських засобів.

Вразі підозри на невдачу терапії потрібна оцінка історії захворювання, лікарське обстеження та рентгенограма грудної клітини, для визначення клінічної відповіді на лікування, навіть за виявлення збудників за результатами посіву. Також слід перевірити результати першого посіву та аналізів для виявлення резистентності, призначеної терапевтичної схеми, а також дотримання рекомендованого режиму. Слід отримати усі можливі зразки для повторного посіву та визначення резистентності до лікарських засобів, варто розглянути доцільність швидкого аналізу для визначення резистентності безпосередньо зразків або позитивних культур, щоб ідентифікувати набуту резистентність або суперінфекцію із ураженням штамом, резистентним до лікарських засобів.

В очікуванні результатів повторного посіву та швидкої перевірки резистентності до лікарських засобів, емпіричну протитуберкульозну терапію слід посилити засобами другої лінії, після консультації із експертом (ВІІІ).

**Коментар робочої групи:** Згідно чинного на момент написання клінічної настанови УКПМД «Туберкульоз»: При генералізованих формах ТБ до отримання результатів ТМЧ у осіб, які мають низький рівень CD4 (<200), якщо протягом 3 - 4 тижнів стандартизованої терапії препаратами 1 ряду спостерігається прогресування туберкульозного процесу, за рішенням ЦЛКК консиліуму стандартний режим ХТ може бути змінений на альтернативний режим: 2 HRZE<sub>Lev</sub>Km 4 HRZ. Уразі отримання даних про наявність хіміорезистентності режим терапії має бути змінений на індивідуалізований, відповідано до даних ТМЧ.

### **Лікування резистентного до лікарських засобів туберкульозу**

Для визначення оптимальної терапії пацієнтів із резистентним до лікарських засобів ТБ потрібні клінічні дослідження. Найбільш активними та ефективними протитуберкульозними



засобами є препарати, призначені для терапії першої лінії (зокрема, ізоніазид та рифампіцин). Якщо розвивається резистентність до цих засобів, слід застосовувати комбінацію протитуберкульозних засобів першої та другої лінії, але оптимальна комбінація в ретельних клінічних дослідженнях не перевірялась.

Стандартні схеми протитуберкульозної терапії першої лінії спочатку вважались адекватними вразі туберкульозу, резистентного лише до ізоніазиду. Однак зростає кількість свідчень щодо збільшення ризику невдачі терапії, асоційованої із первинною резистентністю до ізоніазиду (150), зокрема у пацієнтів, із супутньою ВІЛ-інфекцією (76). Заміна ізоніазиду фторохінолоном (левофлоксацином або моксіфлоксацином) рекомендована упродовж принаймні перших 2-х місяців терапії (ВІІ), а також, можливо, протягом подальшого курсу, із застосуванням рифампіцину та етамбутолу (СІІ), тобто загальна тривалість терапії становить 9 місяців (ВІІ).

Складність та тривалість лікування істотно збільшується вразі інфікування штамми, резистентними до рифампіцину або доріфампіцину в комбінації із іншими засобами. Таким пацієнтам рекомендоване призначення протитуберкульозних засобів другої лінії і, можливо, третьої лінії, які обираються із урахуванням результатів перевірки чутливості до лікарських засобів, що є менш ефективними, більш токсичними, при застосуванні яких потрібне лікування тривалістю 12-24 місяці (151). Слід зазначити також, що методи лікування ТБ, резистентного до лікарських засобів, швидко розвиваються із появою нових протитуберкульозних лікарських засобів. Отже, при лікуванні ТБ, резистентного до лікарських засобів, слід звертатись за консультацією до експертів досвідом лікування резистентного до лікарських засобів ТБ. Якщо місцеві експерти відсутні, слід звернутись до Регіонального тренувального та консультативного центру CDC за адресою <http://www.cdc.gov/tb/education/rtmc/default.htm>.

***Коментар робочої групи:** в Україні лікування туберкульозу проводиться відповідно до чинного, затвердженого наказом МОЗ України, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим.*

### **Профілактика рецидиву**

Ризик рецидиву ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є трохи вищим, ніж у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, які отримують таку ж протитуберкульозну терапію в аналогічних умовах (152). У місцевостях із високою поширеністю ТБ збільшення ризику рецидиву ТБ зумовлене більшим ризиком повторного інфікування новим штамом *M. tuberculosis*, із подальшим швидким прогресуванням захворювання на туберкульоз (153, 154). В місцевостях із низькою поширеністю ТБ (наприклад, в Сполучених Штатах), рецидивний ТБ внаслідок повторного інфікування є нечастим, навіть у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (155).

Згідно із повідомленнями, певні втручання знижують ризик рецидиву ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: ними є більша тривалість протитуберкульозної терапії, частіший прийом протитуберкульозних засобів, прийом ізоніазиду після завершення терапії та проведення АРТ. Жодне із зазначених втручань в рандомізованих дослідженнях, в умовах низького поширення ТБ, адекватно не вивчалось. Продемонстровано, що прийом ізоніазиду після завершення терапії (6–9 місяців щоденного отримання ізоніазиду після завершення стандартної терапії із застосуванням комбінації лікарських засобів) є ефективним за високого поширення ТБ, коли ризик повторного зараження є значним (156, 157), отже, не виключено, що таке втручання знижує ризик повторного інфікування. Втім, призначення ізоніазиду після завершення терапії не рекомендоване за низької поширеності ТБ, як у Сполучених Штатах. Враховуючи зниження ризику початкового розвитку захворювання на ТБ, ймовірно, що АРТ зменшує і ризик повторного інфікування туберкульозом.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

ВІЛ-інфіковані жінки під час вагітності, за відсутності негативного результату попередньої перевірки на ТБ в межах скринінгу, або із групи високого ризику повторного контакту, або продовження контактів із особами, хворими на активний ТБ, мають пройти обстеження на ТБ під час вагітності (АІІ). Частота анергії (втрата специфічної імунологічної реактивності) під час вагітності не збільшується, отже, регулярне визначення анергії ВІЛ-інфікованим жінкам під час вагітності не рекомендоване (158–161). Дані щодо проведення вагітним жінкам аналізу методом IGRA, для діагностики ЛТБІ, є обмеженими. В дослідженні, проведеному в Кенії, із залученням ВІЛ-інфікованих жінок, позитивний результат IGRA асоціювався із 4,5-кратним збільшенням ризику розвитку активного захворювання на ТБ; у жінок із вмістом CD4 клітин < 250 клітин/мкл, позитивний результат IGRA асоціюється із 5-кратним збільшенням ризику материнської смертності або активного захворювання на ТБ, та 3-кратним збільшенням ризику або активного ТБ, або загибелі дитини (162).

Якщо ЛТБІ діагностовано під час вагітності, а активний ТБ виключено, слід розглянути доцільність профілактичної терапії під час вагітності (ВІІ). Слід зважувати потенційний ризик токсичного впливу ізоніазиду та наслідки розвитку активного ТБ під час вагітності й після пологів. В дослідженнях пацієнтів із комбінованою ВІЛ/ТБ інфекцією, які не отримували АРТ, встановлений високий ризик прогресування ЛТБІ та розвитку активного ТБ (10% на рік), до того ж визначений високий ризик смертності жінок та дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками із активним ТБ (163, 164). Втім ризик прогресування ЛТБІ та розвитку активного ТБ за отримання АРТ вірогідно зменшується (165); отже, вагітним ВІЛ-інфікованим жінкам слід призначати АРТ для запобігання передачі інфекції від матері до дитини. Вагітні жінки, при отриманні ізоніазиду, повинні щоденно отримувати піридоксин, оскільки у таких жінок підвищується ризик периферійної невропатії, асоційованої із отриманням ізоніазиду (166).

Методи діагностики, для виявлення захворювання на ТБ у вагітних жінок є такими ж, як і для не вагітних. За проведення рентгенограми грудної клітини із абдомінальним захистом, опромінення, яке отримує дитина, є мінімальним. Збільшення частоти ускладнень під час вагітності та несприятливих результатів, поміж ними і передчасних пологів, народження дитини із малою масою тіла, уповільнення внутрішньоутробного розвитку, можливе у вагітних жінок як з легенеvim, так і з позалегевим ТБ, якщо процес не обмежується лімфатичними вузлами, особливо, якщо лікування розпочато лише на пізньому етапі вагітності (158–161, 167–170). Є повідомлення про випадки вродженого ТБ у дітей, хоча такі випадки є відносно нечастими (171). Однак в одному дослідженні, проведеному в Південній Африці із залученням 107 жінок із активним ТБ, ТБ був виявлений у 16% новонароджених (12 випадків – методом посіву, та 4 – методом мікроскопічного дослідження мазків) в перші 3 тижні життя (172).

Лікування захворювання на ТБ у вагітних жінок має бути таке ж, як і не вагітних, але слід особливо зважати на подальші обставини (ВІІІ):

- Хоча ізоніазид не має тератогенного впливу на тварин та людину, гепатотоксичний вплив ізоніазиду під час вагітності та після пологів може спостерігатись частіше (173). Рекомендований щомісячний моніторинг вмісту печінкових трансаміназ під час вагітності та після пологів (СІІІ);
- Рифампіцин не має тератогенного впливу на людину;
- Піразинамід не має тератогенного впливу на тварин. Досвід застосування в терапії вагітних жінок є обмеженим. Хоча Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я та Міжнародним союзом із боротьби з туберкульозом та захворюваннями легенів (174, 175) були підготовлені рекомендації із стандартного застосування піразинаміду в терапії вагітних жінок, препарат не рекомендований для стандартного застосування під час вагітності в Сполучених Штатах, оскільки дані, що характеризують його вплив в таких умовах, є

обмеженими (176). Якщо піразинамід не включений в схему терапії першої лінії, мінімальна тривалість протитуберкульозної терапії має становити 9 місяців (СШ). Стосовно включення піразинаміду в терапевтичну схему слід вирішувати за результатами консультації із акушерами, спеціалістами із лікування ТБ та пацієнткою, із урахуванням періоду вагітності та ймовірної чутливості до лікарських засобів штаму-збудника.

- Етамбутол має тератогенний вплив на гризунів та кроликів, у дозах, що значно перевищують терапевтичні. Підтвердження тератогенного впливу на людину відсутнє. Є повідомлення про токсичний вплив на очі у дорослих, які приймали етамбутол, але зміна гостроти зору не була виявлена у дітей за впливу *in utero*.

Досвід застосування більшості протитуберкульозних засобів другої лінії терапії під час вагітності є обмеженим (177–180). Лікування ТБ, резистентного до багатьох лікарських засобів, слід обирати після консультації із спеціалістом. Не слід відмовлятися від лікування через вагітність (АШ). Подані нижче особливості слід враховувати, вибираючи протитуберкульозні засоби другої лінії терапії для вагітних жінок:

- Застосування стрептоміцину асоціюється із 10% частотою токсичного впливу на восьму пару черепно-мозкових нервів у дитини у разі впливу *in utero*; за можливості слід уникати застосування під час вагітності (АШ).
- Втрата слуху виявляється приблизно у 2% дітей, за довготривалого впливу канаміцину *in utero*; застосування цього препарату, як і стрептоміцину, за можливості, слід уникати (АШ). Існує теоретичний ризик ототоксичного впливу *in utero* амікацину та капреоміцину, але цей ризик не підтверджений практичними свідченнями, отже ці засоби можуть застосовуватись як альтернатива за потреби аміноглікозидів для лікування ТБ, резистентного до багатьох лікарських засобів (СШ).
- Враховуючи, що у молодих тварин спостерігались ознаки артропатії за впливу *in utero* хінолонів, застосування хінолонів, як правило, не рекомендоване в терапії вагітних жінок, дітей та підлітків віком до 18 років (СШ). Втім у дослідженнях результатів застосування хінолонів в терапії вагітних жінок збільшений ризик вад розвитку або скелетно-м'язових патологій не виявлений (181, 182). Отже, фторхінолони можуть застосовуватись під час вагітності для лікування резистентного ТБ, якщо вони необхідні з урахуванням результатів визначення чутливості (СШ) (183).
- Пара-аміносаліцилова кислота не має тератогенного впливу на щурів та кроликів (176). В одному дослідженні виявлений ризик можливого зростання частоти аномалій кінцівок та органу слуху за результатами обстеження 143 дітей, народжених жінками, які отримували препарат під час першого триместру вагітності (184). У пацієнтів з інших досліджень не виявили жодного специфічного характеру дефектів або збільшення частоти вад розвитку, що свідчить про можливість обережного застосування цього препарату, якщо він необхідний (СШ).
- Етіонамід асоціюється із збільшенням ризику ряду аномалій у мишей, щурів та кроликів при прийомі у високій дозі; за прийому препарату тваринами у терапевтичних дозах, зростання ризику дефектів не спостерігалось, але досвід застосування в терапії вагітних жінок є обмеженим. Таким чином, етіонамід слід застосовувати під час вагітності лише за потреби (СШ).
- Немає даних досліджень циклосерину на тваринах або повідомлень про результати його застосування в терапії вагітних жінок.

Коментар робочої групи: В протоколі з ПМТСТ не рекомендують усі аміноглікозиди

**Рекомендації щодо лікування мікобактеріального туберкульозу, інфекції та**

## захворювання на ТБ

### Лікування ЛТБІ (профілактика захворювання на ТБ)

#### Показання:

- Позитивні результати скринінгових тестів<sup>a</sup> для виявлення ЛТБІ, відсутність ознак активного ТБ, відсутність в анамнезі лікування активного або латентного ТБ (АІ);
- Тісний контакт із особою із інфекційним ТБ, незалежно від результату скринінгового тесту (АІІ).

#### Рекомендована терапія (тривалість терапії = 9 місяців):

- ІНН, дозою по 300 мг, п/о, щоденно + піридоксин, по 25 мг, п/о, щоденно (АІІ), або
- ІНН, дозою по 900 мг, п/о, двічі на тиждень (під безпосереднім наглядом) + піридоксин, по 25 мг, п/о, щоденно (ВІІ)

#### Альтернативна терапія:

- RIF, по 600 мг, п/о, щоденно x 4 місяці (АІІ), або
- RFB (доза коригується із урахуванням супутньої АРТ) x 4 місяці (ВІІ);
- Терапія для пацієнтів із резистентним до лікарських засобів ТБ обирається після консультацій із експертами або спеціалістами служби охорони здоров'я (АІІІ).

### Лікування активного захворювання на ТБ

- Після отримання зразків для посіву та молекулярних діагностичних тестів ВІЛ-інфікованим пацієнтам із клінічними та рентгенологічними ознаками ВІЛ-асоційованого ТБ слід призначати емпіричну терапію (АІІІ).
- Усім пацієнтам, які потребують лікування в зв'язку із ВІЛ-асоційованим ТБ, рекомендоване проведення терапії під безпосереднім наглядом (АІІ).
- Рекомендації із режиму дозування протитуберкульозних засобів подані в таблиці нижче, а в Таблиці 5 – із режиму дозування антиретровірусних препаратів, за їхнього застосування в комбінації із RIF або RFB.

#### При чутливому до лікарських засобів ТБ

##### Інтенсивна фаза (2 місяці)

- Щоденна терапія (5–7 днів на тиждень), в формі прийому під наглядом, рекомендована усім пацієнтам під час інтенсивної фази (АІІ).
- ІНН + (RIF або RFB) + PZA + EMB (АІ); якщо аналіз свідчить про чутливість МБТ до ІНН та RIF, подальший прийом EMB можна скасувати.

##### Фаза продовження (при чутливому до лікарських засобів ТБ)

- ІНН + (RIF або RFB), щоденно (5–7 днів на тиждень), або тричі на тиждень (АІІ).

##### Загальна тривалість терапії:

- Легеневий ТБ, чутливий до лікарських засобів – 6 місяців (ВІІ);
- Легеневий ТБ, позитивний посів через 2 місяці лікування ТБ – 9 місяців (ВІІІ);
- Позалегеневий ТБ із ураженням ЦНС – 9–12 місяців (ВІІ);
- Позалегеневий ТБ із ураженням кісток або суглобів – 6–9 місяців (ВІІ);
- Позалегеневий ТБ із ураженням інших органів – 6 місяців (ВІІ);
- Загальна тривалість терапії визначається із урахуванням кількості отриманих доз, а не календарного часу (ВІІІ).

#### При резистентному до лікарських засобів ТБ

Емпірична терапія при підозрі на резистентність до рифампіцину +/- резистентність до інших лікарських засобів:

- ІНН + (RIF або RFB) + PZA + EMB + (моксифлоксацин або левофлоксацин) + (аміноглікозид

або капреоміцин);

- Терапія модифікується із урахуванням результатів визначення чутливості збудника до лікарських засобів;
- Необхідна консультація експерта із лікування ТБ.

#### Резистентність до ІНН

- (RIF або RFB) + EMB + PZA + (моксифлоксацин або левофлоксацин) протягом 2 місяців (ВІІ); надалі- (RIF або RFB) + EMB + (моксифлоксацин або левофлоксацин) протягом 7 місяців (ВІІ).

#### Резистентність до рифаміцинів +/- інших антимікобактеріальних засобів:

- Схема та тривалість терапії обирається індивідуально, із урахуванням чутливості до лікарських засобів, клінічної та мікробіологічної відповіді, необхідні постійні консультації із досвідченими спеціалістами (АІІІ).

#### **Інші особливості лікування ТБ**

- Додаткове призначення кортикостероїдів покращує показники виживання пацієнтів із ВІЛ-асоційованим ТБ із ураженням ЦНС та перикарду (АІ).
- Дексаметазон застосовувався в зв'язку із захворюванням із ураженням ЦНС, за такою схемою: (по 0,3–0,4 мг/кг/добу, упродовж 2–4 тижнів, із подальшим зменшенням дози на 0,1 мг/кг на тиждень, до досягнення дози 0,1 мг/кг, надалі – по 4 мг на добу із зниженням дози на 1 мг/тиждень; загальна тривалість – 12 тижнів).
- Преднізон та преднізолон може застосовувались за захворювання із ураженням перикарду (по 60 г/добу, із зниженням на 10 мг на добу; загальна тривалість терапії – 6 тижнів).
- Всупереч можливим лікарським взаємодіям, рифампіцин залишається найефективнішим протитуберкульозним засобом, його слід обов'язково включати в схему, за винятком випадків збудника, резистентного до рифаміцину, або наявності у пацієнта важких побічних явищ, за наявності ймовірного причинно-наслідкового зв'язку таких явищ із засобом (дивись таблицю нижче та Таблицю 5 – рекомендації із режиму дозування за комбінованого застосування RIF або RFB із різними антиретровірусними препаратами).
- При доданні NVP до схеми, в яку включений RIF, початкову дозу невірапіну слід знизити.
- RFB є менш дієвим активатором ізоферментів CYP 3A4, ніж RIF, і йому слід надавати перевагу у лікуванні пацієнтів, які отримують ІІ (ВІІІ).
- RPT, за прийому один раз на тиждень, може стати причиною розвитку резистентності у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, не рекомендований до застосування в терапії хворих на ТБ (АІ).
- За неважких парадоксальних реакцій можливе лише симптоматичне лікування (СІІІ).
- За середньо-важких парадоксальних реакцій можливе застосування кортикостероїдних препаратів, із зниженням дози упродовж 4-х тижнів (або довше), із урахуванням клінічної симптоматики (ВІІІ).

#### **Приклади режиму дозування преднізолону**

- За прийому пацієнтами схеми, заснованої на RIF: преднізолон, по 1,5 мг/кг/добу x 2 тижні, надалі – по 0,75 мг/кг x 2 тижні;
- За прийому пацієнтами схеми, заснованої на RFB + підсилені ІІ: преднізолон, по 1,0 мг/кг/добу x 2 тижні, надалі – по 0,5 мг/кг x 2 тижні;
- Окремим пацієнтам може бути показаний повільніший, кількох розрахований на декілька місяців, режим зниження дози.

а Скринінгові тести для виявлення ЛТБІ включають ТШП або IGRA; докладніша інформація стосовно цих тестів подана в тексті.

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія, ЦНС – центральна нервова система; ЕМВ = етамбутол; ІНН = ізоніазид; ЛТБІ = латентна туберкульозна інфекція; NVP = невірапін; ІІ-інгібітори протеази; п/о = перорально; РЗА = піразинамід; RFB = рифабутин; RIF = рифампіцин; RPT = рифапентин; ТБ = туберкульоз; ТШП = туберкулінова шкірна проба; ІГРА = гамма-інтерферон-тест.

**Коментар робочої групи:** Згідно чинного на момент написання клінічної настанови УКПМД «Туберкульоз» (наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620): Дорослі, які живуть з ВІЛ та мають невідомий або позитивний статус шкірної туберкулінової проби, у яких виключено активний туберкульоз, мають пройти курс профілактичного лікування ізоніазидом 300 мг протягом 6 місяців одноразово. ПЛІ має бути призначений таким особам незалежно від ступеню імуносупресії, також особам на АРТ та вагітним.

### Рекомендації щодо режиму дозування протитуберкульозних засобів в терапії активного ТБ

Лікарський засіб	Щоденно	3 рази на тиждень
<b>Ізоніазид</b>	5 мг/кг (стандартна доза 300 мг)	15 мг/кг (стандартна доза 900 мг)
<b>Рифампіцин</b> Примітка: Рифампіцин не рекомендований до застосування в терапії пацієнтів, які отримують в зв'язку із ВІЛ, ІІ, ETR, RPV або EVG/COBI/TDF/FTC	10 мг/кг (стандартна доза 600 мг)	10 мг/кг (стандартна доза 600 мг)
<b>Рифабутин</b> без прийому ІІ, EFV, RPV або EVG/COBI/TDF/FTC	5 мг/кг (стандартна доза 300 мг)	5 мг/кг (стандартна доза 300 мг)
при прийомі, в зв'язку із ВІЛ, ІІ	150 мг <sup>а</sup>	300 мг <sup>а</sup>
при прийомі EFV	450–600 мг	450–600 мг
при прийомі EVG/COBI/TDF/FTC	150 мг <sup>б</sup>	150 мг <sup>б</sup>
<b>Піразинамід</b> (режим дозування, із урахуванням маси тіла) 40–55 кг 56–75 кг 76–90 кг > 90 кг	1000 мг (18,2–25,0 мг/кг) 1500 мг (20,0–26,8 мг/кг) 2000 мг (22,2–26,3 мг/кг) 2000 мг <sup>б</sup>	1500 мг (27,3–37,5 мг/кг) 2500 мг (33,3–44,6 мг/кг) 3000 мг (33,3–39,5 мг/кг) 3000 мг <sup>б</sup>
<b>Етамбутол</b> (режим дозування, із урахуванням маси тіла) 40–55 кг 56–75 кг 76–90 кг	800 мг (14,5–20,0 мг/кг) 1200 мг (16,0–21,4 мг/кг) 1600 мг (17,8–21,1 мг/кг)	1200 мг (21,8–30,0 мг/кг) 2000 мг (26,7–35,7 мг/кг) 2400 мг (26,7–31,6 мг/кг)

> 90 кг	1600 мг <sup>Б</sup>	2400 мг <sup>Б</sup>
---------	----------------------	----------------------

- а Є повідомлення про випадки набуття резистентності до рифампіцину у пацієнтів із заниженою концентрацією рифабутину, за прийому препарату дозою 150 мг двічі на тиждень в комбінації із ІІ, підсиленими рітонавіром. Потрібний терапевтичний моніторинг концентрації лікарського засобу за застосування рифабутину в комбінації із ІІ, підсиленими рітонавіром, та належне коригування дози.
- б Якщо це можливо, слід уникати застосування EVG/COBI/TDF/FTC в комбінації із рифабутином. За комбінованого застосування необхідний терапевтичний моніторинг концентрації лікарського засобу та належне коригування дози.
- в Слід вести моніторинг терапевтичної відповіді та терапевтичний моніторинг концентрації лікарського засобу, щоб забезпечити адекватність режиму дозування за проведення терапії пацієнтам із масою тіла > 90 кг.

**Скорочення:** COBI = кобіцистат; EFV = ефавіренз; EVG = елвітегравір; FTC = емтріцитабін; MVC = маравірок; NNRTI = нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; ІІ = інгібітори протеази; TDF = тенофовіру дізопроксилу фумарат.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання настанови, застосовується дозування протитуберкульозних препаратів згідно чинного УКПМД «Туберкульоз» (наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620)

Згідно настанови EACS 8.0, ВІЛ-інфікованим рекомендується таке лікування:

<b>Disease</b>	<b>Drug</b>	<b>Dose</b>	<b>Comments</b>
<i>Initial phase</i>	<b>rifampicin</b> + <b>isoniazid</b> + <b>pyrizinamide</b> + <b>ethambutol</b>	<i>Weight based</i>	<b>Initial phase</b> (rifampicin+isoniazid+pyrizinamide+ethambutol) for 2 months, then <b>Continuation phase</b> (rifampicin+isoniazid) according to TB type (see below) Possibility to omit ethambutol, if M. Tuberculosis known to be fully drug sensitive
<i>Alternative</i>	<b>rifabutin</b> + <b>isoniazid</b> + <b>pyrizinamide</b> + <b>ethambutol</b>	<i>Weight based</i>	<b>Initial phase</b> (rifabutin+isoniazid+pyrizinamide+ethambutol) for 2 months, then <b>Continuation phase</b> (rifabutin + isoniazid) according to TB type (see below) Possibility to omit ethambutol, if M. Tuberculosis is known to be fully drug sensitive
<i>Continuation phase</i>	<b>rifampicin/rifabutin</b> + <b>isoniazid</b> according to TB type		<b>Total duration of therapy:</b> 1. Pulmonary, drug susceptible TB: 6 months 2. Pulmonary TB & positive culture at 8 weeks of TB treatment: 9 months 3. Extrapulmonary TB with CNS involvement or disseminated TB: 9-12 months 4. Extrapulmonary TB with bone/joint involvement: 9 months 5. Extrapulmonary TB in other sites: 6-9 months

### **Treatment of resistant TB**

#### **INH-resistant TB**

- RIF or RFB + EMB + PZA for 7 months

Each dose of MDR/XDR TB regimen should be given as DOT throughout the whole treatment.

Treatment regimens should consist of at least four active drugs based on:

- Susceptibility testing for isoniazid, rifampicin, rifabutin, fluoroquinolones, injectable agents and other drugs if available

- Treatment history

- Local surveillance data

- Drug not been part of regimens used in the area

More than four drugs should be started if the susceptibility pattern is unknown or the effectiveness of one or more agents is questionable.

### Drug choices

Regimens often contain five to seven drugs

Include drugs from groups 1-5 (see below) in hierarchical order based on potency

1. Use any of the first-line oral agents (group 1) that are likely to be effective

2. Use an effective aminoglycoside or polypeptide by injection (group 2)

3. Use a fluoroquinolone (group 3)

4. Use the remaining group 4 drugs to complete a regimen of at least four effective drugs

5. For regimens with fewer than four effective drugs, consider adding two group 5 drugs

6. Consider bedaquiline and seek expert advice therefore,

a. when an effective treatment regimen containing four second-line drugs in addition to pyrazinamide cannot be designed

b. when there is documented evidence of resistance to any fluoroquinolone

The regimen should be reassessed and modified if needed once drug sensitivity results become available.

<b>Group 1:</b> <b>First-line oral agents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pyrazinamide (Z)</li> <li>• ethambutol (E)</li> <li>• rifabutin (RFB)</li> </ul>
<b>Group 2:</b> <b>Injectable agents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kanamycin (Km)</li> <li>• amikacin (Am)</li> <li>• capreomycin (CM)</li> <li>• streptomycin (S)</li> </ul>
<b>Group 3:</b> <b>Fluoroquinolones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• levofloxacin (LFX)</li> <li>• moxifloxacin (MFX)</li> <li>• ofloxacin (OFX)</li> <li>• gatifloxacin (G)</li> </ul>
<b>Group 4:</b> <b>Oral bacteriostatic second-line agents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• para-aminosalicylic acid (PAS)</li> <li>• cycloserine (CS)</li> <li>• terizidone (TRD)</li> <li>• ethionamide (ETO)</li> <li>• protionamide (PTO)</li> </ul>
<b>Group 5:</b> <b>Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clofazimine (CFZ)</li> <li>• linezolid (LZD) /tedizolid (TZD)</li> <li>• amoxicillin/clavulanate (Amx/CLV)</li> <li>• thioacetazone (THZ)</li> <li>• imipenem/cilastatin (IPM/CLN)</li> <li>• high-dose isoniazid (high-dose H-16–20 mg/kg/day )</li> <li>• clarithromycin (CLR)</li> </ul>



	• consider bedaquiline, delamanid and new anti-TB agents for MDR/XDR TB
--	---

### **Duration of MDR/XDR treatment**

8 months of intensive phase using 5 or more drugs, followed by 12 months of 3 drugs depending on response.

E.g . 8 months of Z, Km, OFX, PTO and CS, followed by 12 months of OFX, PTO and CS

### **Літературні джерела**

1. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* Jan 15 2005;191(2):150-158. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609223>.
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* Mar 2 1989;320(9):545-550. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2915665>.
3. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Jan 1 2000;23(1):75-80. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708059>.
4. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, DeCock KM, Adult/Adolescent Spectrum of HIV/DG. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. *Int J Tuberc Lung Dis.* Nov 2000;4(11):1026-1031. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092714>.
5. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* Jul 15 2010;363(3):257-265. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647201>.
6. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet.* Jun 15 2002;359(9323):2059-2064. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086758>.
7. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1 2005;172(1):123-127. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805184>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 2010. Available at <http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2010/pdf/report2010.pdf>. Accessed March 19, 2013. 2011.
9. Bennett DE, Courval JM, Onorato I, et al. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 1 2008;177(3):348-355. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989346>.
10. Albalak R, O'Brien RJ, Kammerer JS, et al. Trends in tuberculosis/human immunodeficiency virus comorbidity, United States, 1993-2004. *Arch Intern Med.* Dec 10 2007;167(22):2443-2452. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18071166>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 2009. Available at <http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2009/pdf/report2009.pdf>. Accessed March 19, 2013. 2010.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 2011. Available at <http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2011/pdf/report2011.pdf>. Accessed March 19, 2013. 2012.
13. Trieu L, Li J, Hanna DB, Harris TG. Tuberculosis rates among HIV-infected persons in New York City, 2001-2005. *Am J Public Health.* Jun 2010;100(6):1031-1034. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395574>.
14. Hanna DB, Gupta LS, Jones LE, Thompson DM, Kellerman SE, Sackoff JE. AIDS-defining opportunistic illnesses in the HAART era in New York City. *AIDS Care.* Feb 2007;19(2):264-272. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17364409>.
15. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep.* Jun 9 2000;49(RR-6):1-51. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881762>.
16. Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* May 13 2004;350(20):2060-2067. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141044>.
17. Day JH, Grant AD, Fielding KL, et al. Does tuberculosis increase HIV load? *J Infect Dis.* Nov 1 2004;190(9):1677-1684. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478075>.
18. Lopez-Gatell H, Cole SR, Margolick JB, et al. Effect of tuberculosis on the survival of HIV-infected men in a country with low tuberculosis incidence. *AIDS.* Sep 12 2008;22(14):1869-1873. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753866>.
19. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD000171. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091503>.

20. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, Fordham von Reyn C, Horsburgh CR, Jr. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. May 2 2003;17(7):1102-1104. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700468>.
21. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Sep 27 2002;16(14):1976-1979. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351964>.
22. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med*. Aug 1 1993;119(3):185-193. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100692>.
23. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. Apr 5 2003;361(9364):1168-1173. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686038>.
24. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(1):103-110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16493157>.
25. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. Mar 6 2007;146(5):340-354. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339619>.
26. Raby E, Moyo M, Devendra A, et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One*. 2008;3(6):e2489. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560573>.
27. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 1 2007;175(7):737-742. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218620>.
28. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis*. 2009;9:15. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208218>.
29. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS One*. 2008;3(1):e1379. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18167540>.
30. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2009;48(7):954-962. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245343>.
31. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. May 15 2008;177(10):1164-1170. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276940>.
32. Leung CC, Yam WC, Yew WW, et al. T-Spot.TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 15 2010;182(6):834-840. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508217>.
33. Wilson IB, Landon BE, Hirschhorn LR, et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants, and physicians. *Ann Intern Med*. Nov 15 2005;143(10):729-736. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287794>.
34. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. National quality forum performance measures for HIV/AIDS care: the Department of Veterans Affairs' experience. *Arch Intern Med*. Jul 26 2010;170(14):1239-1246. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660844>.
35. Lee LM, Lobato MN, Buskin SE, Morse A, Costa OS. Low adherence to guidelines for preventing TB among persons with newly diagnosed HIV infection, United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. Feb 2006;10(2):209-214. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499263>.
36. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. Jun 25 2010;59(RR-5):1-25. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577159>.
37. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*. Feb 25 2010;362(8):707-716. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181972>.
38. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*. Jul 31 1997;337(5):315-320. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233868>.
39. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med*. Sep 18 1997;337(12):801-808. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9295239>.

40. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*. Dec 24 1998;12(18):2447-2457. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875583>.
41. Mohammed A, Myer L, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Randomised controlled trial of isoniazid preventivetherapy in South African adults with advanced HIV disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. Oct 2007;11(10):1114-1120. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17945069>.
42. Tedla Z, Nyirenda S, Peeler C, et al. Isoniazid-associated hepatitis and antiretroviral drugs during tuberculosisprophylaxis in hiv-infected adults in Botswana. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 15 2010;182(2):278-285. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378730>.
43. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect oftuberculosis and hepatitis B. *AIDS*. Jun 19 2007;21(10):1301-1308. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545706>.
44. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infectedpersons: an international randomized trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention StudyGroup. *JAMA*. Mar 15 2000;283(11):1445-1450. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732934>.
45. Menzies D, Long R, Trajman A, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapyfor latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Nov 18 2008;149(10):689-697. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017587>.
46. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinicalpopulation in New York City. *Int J Infect Dis*. Apr 2010;14(4):e292-297. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656705>.
47. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *NEngl J Med*. Dec 8 2011;365(23):2155-2166. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150035>.
48. Centers for Disease C, Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation totreat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Dec 9 2011;60(48):1650-1653. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157884>.
49. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy ontuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. Jul 11 2007;21(11):1441-1448. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589190>.
50. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in SouthAfrica: a prospective cohort. *AIDS*. Mar 13 2009;23(5):631-636. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525621>.
51. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis inadults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. May 72011;377(9777):1588-1598. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492926>.
52. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am JRespir Crit Care Med*. Oct 15 2006;174(8):935-952. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021358>.
53. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda.Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *The American review ofrespiratory disease*. Jul 1992;146(1):53-56. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1626814>.
54. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *The American review of respiratory disease*. Nov 1993;148(5):1292-1297. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7902049>.
55. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degreeof human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Beirn Community Programs for ClinicalResearch on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. Aug 1997;25(2):242-246. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9332519>.
56. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virusinfection. *Medicine (Baltimore)*. Nov 1991;70(6):384-397. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1956280>.
57. Whalen C, Horsburgh CR, Jr., Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predictsurvival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS*. Mar 15 1997;11(4):455-460. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9084792>.
58. Kourbatova EV, Leonard MK, Jr., Romero J, Kraft C, del Rio C, Blumberg HM. Risk factors for mortality among patientswith extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *European journal of epidemiology*.2006;21(9):715-721. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072539>.

59. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ Tlymphocytecount. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. Dec 1995;76(6):518-521. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8593372>.
60. Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, Thelmo W, Hill AR. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminatedtuberculosis. *Critical care medicine*. Jun 1992;20(6):901-903. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597048>.
61. Lewis JJ, Charalambous S, Day JH, et al. HIV infection does not affect active case finding of tuberculosis in SouthAfrican gold miners. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 15 2009;180(12):1271-1278. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745207>.
62. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosisof tuberculosis in a cohort study in Zambia. *The Journal of tropical medicine and hygiene*. Feb 1993;96(1):1-11. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8429569>.
63. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosisdiagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1 2009;180(9):903-908. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628775>.
64. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected withhuman immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis*. Oct 1992;15(4):601-605. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1420673>.
65. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl JMed*. Sep 9 2010;363(11):1005-1015. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825313>.
66. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection.*Health technology assessment*. Jan 2007;11(3):1-196. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266837>.
67. Centers for Disease C, Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis oftuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jan 16 2009;58(1):7-10. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145221>.
68. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematicreview and meta-analysis. *Ann Intern Med*. Jul 15 2008;149(2):123-134. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626051>.
69. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosisresults in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2010;181(1):80-86. Available at<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833824>.
70. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *NEngl J Med*. Oct 12 2006;355(15):1539-1550. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035648>.
71. Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. *ClinMicrobiol Rev*. Oct 2006;19(4):658-685. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041139>.
72. Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME. Rapid molecular screening for multidrug-resistanttuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 12008;177(7):787-792. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202343>.
73. Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacinapreomycin, and ethambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *J ClinMicrobiol*. Jun 2009;47(6):1767-1772. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386845>.
74. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Accessed on April 19, 2012, at[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). 2011.
75. Canueto-Quintero J, Caballero-Granado FJ, Herrero-Romero M, et al. Epidemiological, clinical, and prognosticdifferences between the diseases caused by Mycobacterium kansasii and Mycobacterium tuberculosis in patientsinfected with human immunodeficiency virus: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. Aug 15 2003;37(4):584-590. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905144>.
76. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimenin HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 12010;181(7):743-751. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965813>.
77. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observedtuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2004;38(5):731-736. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14986259>.
- Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients withtuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis*. Jul 12005;41(1):83-91. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937767>.

79. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet*. May 29 1999;353(9167):1843-1847. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359410>.
80. Burman W, Benator D, Vernon A, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 1 2006;173(3):350-356. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109981>.
81. Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. May 1 2010;50(9):1288-1299. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353364>.
82. el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. May 1998;26(5):1148-1158. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597244>.
83. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med*. Mar 23 1995;332(12):779-784. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7862181>.
84. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. Oct 21 2004;351(17):1741-1751. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496623>.
85. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. Aug 2000;84(2):183-188. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908256>.
86. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. Feb 25 2010;362(8):697-706. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181971>.
87. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1482-1491. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010914>.
88. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1471-1481. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010913>.
89. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 1 2007;175(11):1199-1206. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290042>.
90. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1492-1501. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010915>.
91. Nanteza MW, Mayanja-Kizza H, Charlebois E, et al. A randomized trial of punctuated antiretroviral therapy in Ugandan HIV-seropositive adults with pulmonary tuberculosis and CD4(+) T-cell counts of  $\geq$  350 cells/ $\mu$ L. *J Infect Dis*. Sep 15 2011;204(6):884-892. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849285>.
92. Dheda K, Shean K, Zumla A, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. May 22 2010;375(9728):1798-1807. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488525>.
93. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. Jun 2011;52(11):1374-1383. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596680>.
94. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA*. Aug 6 2008;300(5):530-539. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18677025>.
95. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41(9):681-690. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126459>.
96. Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther*. 2009;14(5):687-695. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704172>.
97. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampicin administration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 2009;53(3):863-868. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124658>.
98. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS*. Jan 2 2006;20(1):131-132. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327334>.

99. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2006;43(2):253-255. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16779754>.
100. Shipton LK, Wester CW, Stock S, et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. Mar 2009;13(3):360-366. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19275797>.
101. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Venkatesan P, et al. Efficacy and safety of once-daily nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. Oct 2011;53(7):716-724. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890776>.
102. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. May 2004;48(5):1553-1560. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105105>.
103. Nijland HM, L'Homme R F, Rongen GA, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*. May 11 2008;22(8):931-935. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453852>.
104. Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Mar 1 2009;50(3):290-293. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194314>.
105. Schmitt C, Riek M, Winters K, Schutz M, Grange S. Unexpected Hepatotoxicity of Rifampin and Saquinavir/Ritonavir in Healthy Male Volunteers. *Archives of drug information*. Mar 2009;2(1):8-16. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381336>.
106. Abbott. 2001. Lopinavir/ritonavir package insert. <http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratapi.pdf>.
107. Bristol-Myers Squibb. 2001. Atazanavir package insert. [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_reyataz.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf).
108. Sekar V, Lavreys L, Van de Castele T, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. Oct 2010;54(10):4440-4445. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660678>.
109. Ford SL, Chen YC, Lou Y, et al. Pharmacokinetic interaction between fosamprenavir-ritonavir and rifabutin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2008;52(2):534-538. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056271>.
110. Lin HC, Lu PL, Chang CH. Uveitis associated with concurrent administration of rifabutin and lopinavir/ritonavir (Kaletra). *Eye*. Dec 2007;21(12):1540-1541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962822>.
111. Gallicano K, Khaliq Y, Carignan G, Tseng A, Walmsley S, Cameron DW. A pharmacokinetic study of intermittent rifabutin dosing with a combination of ritonavir and saquinavir in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Aug 2001;70(2):149-158. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11503009>.
112. Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis*. May 15 2009;48(10):1471-1474. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368504>.
113. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. Nov 1 2009;49(9):1305-1311. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807276>.
114. Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P, et al. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Int J Tuberc Lung Dis*. Nov 2000;4(11):1032-1040. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092715>.
115. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*. Oct 2-8 2004;364(9441):1244-1251. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464185>.
116. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. Aug 17 2002;360(9332):528-534. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241657>.
117. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 15 2007;175(8):858-859. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405943>.
118. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2006;61(9):791-794. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16844730&query\\_hl=49&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16844730&query_hl=49&itool=pubmed_docsum).

119. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 2003;167(11):1472-1477. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569078>.
120. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jan 4 2002;16(1):75-83. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11741165>.
121. CDC. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know, 4th edition. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. Available at <http://www.cdc.gov/nchstp/tb>. 2000.
122. Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, Pathare AV, Mohanty D. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. Dec 1996;77(6):558-562. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039451>.
123. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest*. Sep 1998;114(3):933-936. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743188>.
124. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. Feb 1991;99(2):465-471. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824929>.
125. Ormerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax*. Feb 1996;51(2):111-113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711637>.
126. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. Aug 20 2004;18(12):1615-1627. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15280772>.
127. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. Jun 2005;5(6):361-373. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919622>.
128. Meintjes G, Rabie H, Wilkinson RJ, Cotton MF. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. *Clin Chest Med*. Dec 2009;30(4):797-810, x. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925968>.
129. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. Aug 2008;8(8):516-523. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18652998>.
130. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Apr 2010;10(4):251-61. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334848>.
131. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Dec 2007;11(12):1282-1289. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18229435>.
132. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immunoreconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis*. Jun 1 2009;48(11):e96-107. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405867>.
133. Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. *AIDS*. Nov 22 2007;21(17):2362-2363. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090294>.
134. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2009;48(5):667-676. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191655>.
135. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 1998;158(1):157-161. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655723>.
136. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. Aug 2004;59(8):704-707. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282393>.
137. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. Dec 1 2004;39(11):1709-1712. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578375>.
138. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*. Jan 30 2007;21(3):335-341. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255740>.
139. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect*. Dec 2006;53(6):357-363. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487593>.

140. Serra FC, Hadad D, Orofino RL, et al. Immune reconstitution syndrome in patients treated for HIV and tuberculosis in Rio de Janeiro. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. Oct 2007;11(5):462-465. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962870>.
141. Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. Jan 2002;6(1):71-75. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11931404>.
142. Huyst V, Lynen L, Bottieau E, Zolfo M, Kestens L, Colebunders R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV/TB co-infected patient four years after starting antiretroviral therapy. *Acta clinica Belgica*. Mar-Apr 2007;62(2):126-129. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547295>.
143. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther*. 2005;10(3):417-422. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15918332>.
144. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. Sep 24 2010;24(15):2381-2390. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808204>.
145. Volkow PF, Cornejo P, Zinser JW, Ormsby CE, Reyes-Teran G. Life-threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. Mar 12 2008;22(5):663-665. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317012>.
146. John L, Baalwa J, Kalimugogo P, et al. Response to 'Does immune reconstitution promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy?' *AIDS*, 22 July 2005. *AIDS*. Nov 18 2005;19(17):2049-2050. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260919>.
147. Goldsack NR, Allen S, Lipman MC. Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy. *Sexually transmitted infections*. Aug 2003;79(4):337-338. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902592>.
148. Lawn SD, Wainwright H, Orrell C. Fatal unmasking tuberculosis immune reconstitution disease with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the role of macrophages. *AIDS*. Jan 2 2009;23(1):143-145. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050399>.
149. Chen WL, Lin YF, Tsai WC, Tsao YT. Unveiling tuberculous pyomyositis: an emerging role of immune reconstitution inflammatory syndrome. *The American journal of emergency medicine*. Feb 2009;27(2):251 e251-252. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371548>.
150. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. Sep 2009;6(9):e1000150. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101802>.
151. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 15 2003;167(4):603-662. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588714>.
152. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2003;37(1):101-112. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830415>.
153. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*. Nov 17 2001;358(9294):1687-1693. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728545>.
154. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. Mar 2010;201(5):691-703. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20121433>.
155. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 15 2004;170(12):1360-1366. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477492>.
156. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Jr., Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*. Oct 28 2000;356(9240):1470-1474. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081529>.
157. Haller L, Sossouhounto R, Coulibaly IM, et al. Isoniazid plus sulphadoxine-pyrimethamine can reduce morbidity of HIV positive patients treated for tuberculosis in Africa: a controlled clinical trial. *Chemotherapy*. Nov-Dec 1999;45(6):452-465. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10567776>.
158. Mofenson LM, Rodriguez EM, Hershov R, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in pregnant and nonpregnant women infected with HIV in the Women and Infants Transmission Study. *Arch Intern Med*. May 22 1995;155(10):1066-1072. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7748050>.
159. Eriksen NL, Helfgott AW. Cutaneous anergy in pregnant and nonpregnant women with human immunodeficiency virus. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 1998;6(1):13-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678142>.



160. Jana N, Vasishta K, Jindal SK, Khunnu B, Ghosh K. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet.* Feb 1994;44(2):119-124. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7911094>.
161. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* Aug 26 1999;341(9):645-649. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460815>.
162. Jonnalagadda S, Lohman Payne B, Brown E, et al. Latent tuberculosis detection by interferon gamma release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children. *J Infect Dis.* Dec 15 2010;202(12):1826-1835. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067370>.
163. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis.* Jul 2010;10(7):489-498. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610331>.
164. Gupta A, Nayak U, Ram M, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin Infect Dis.* Jul 15 2007;45(2):241-249. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578786>.
165. Middelkoop K, Bekker LG, Myer L, et al. Antiretroviral program associated with reduction in untreated prevalent tuberculosis in a South African township. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 15 2010;182(8):1080-1085. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558626>.
166. Mnyani CN, McIntyre JA. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG.* Jan 2011;118(2):226-231. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083862>.
167. Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* Sep 1997;24(3):659-673. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266585>.
168. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.* 2001;24(7):553-565. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444726>.
169. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A population-based case-control study of the safety of oral antituberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis.* Jun 2001;5(6):564-568. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409585>.
170. Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Current opinion in pulmonary medicine.* May 2007;13(3):205-211. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414128>.
171. Vilarinho LC. Congenital tuberculosis: a case report. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* Oct 2006;10(5):368-370. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17293929>.
172. Pillay T, Sturm AW, Khan M, et al. Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* Jan 2004;8(1):59-69. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974747>.
173. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Jr., Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep.* Mar-Apr 1989;104(2):151-155. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495549>.
174. World Health Organizations. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs. Paper presented at: WHO/TB/97.2201997; Geneva, Switzerland.
175. Enarson D, Rieder H, Arnodottir T, Trebucq A. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries.* 4th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1996.
176. Dlugiewski A, Gastol-Lewinska L. The search for teratogenic activity of some tuberostatic drugs. *Diss Pharm Pharmacol.* 1971;23:383-392.
177. Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis.* Apr 15 2003;36(8):996-1003. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684912>.
178. Lessnau KD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest.* Mar 2003;123(3):953-956. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628902>.
179. Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis.* Jun 12 2005;40(11):1689-1692. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889370>.
180. Palacios E, Dallman R, Munoz M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis.* May 15 2009;48(10):1413-1419. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361302>.
181. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Nov 1996;69(2):83-89. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902438>.

182. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: amulticenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* Jun 1998;42(6):1336-1339. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624471>.
183. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic andtoxic risks. *Obstet Gynecol.* May 2006;107(5):1120-1138. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648419>.
184. Varpela E. On the Effect Exerted by First-Line Tuberculosis Medicines on the Foetus. *Acta tuberculosea etpneumologica Scandinavica.* 1964;45:53-69. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14209270>.

PROEKT

## **Дисемінована інфекція, збудником якої є комплекс бактерій *Mycobacterium avium***

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### **Епідеміологічні характеристики**

Бактерії, об'єднані в комплекс *Mycobacterium avium* (МАС), широко поширені в навколишньому середовищі (1–3). *M. avium* є збудником дисемінованого мікобактеріозу у > 95% пацієнтів, хворих на СНІД (1, 4–9). За оцінками, від 7% до 12% дорослих інфіковані МАС, хоча частота захворювання варіює в різних географічних регіонах (1, 5, 8, 9). Хоча епідеміологічні зв'язки наявні, жоден вплив зовнішнього середовища або поведінки не асоціюється стало з підвищенням розвитку захворювання.

Вважається, що інфікування відбувається при вдиханні або ковтанні, внаслідок потрапляння збудника через дихальні шляхи або шлунково-кишковий тракт. Сумісне проживання або тісні контакти із хворими на мікобактеріоз не збільшують ризик захворювання, передача від людини до людини є малоімовірною.

МАС-захворювання, як правило, розвивається у пацієнтів із кількістю CD4 Т лімфоцитів (CD4 клітин) < 50 клітин/мм<sup>3</sup>. Частота дисемінованого захворювання для пацієнтів з важкою імуносупресією, асоційованою із СНІД у хворих, які не отримують ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) або хіміопрофілактики, становить від 20% до 40% (10, 11). Після впровадження ефективної АРТ загальна частота випадків дисемінованого процесу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, знизилась в понад 10 разів. Наразі частота МАС-захворювання як першої опортуністичної інфекції (ОІ) у пацієнтів, включених до програми допомоги, становить 2,5 випадки на 1000 пацієнтів на рік (12). Окрім вмісту CD4 клітин на рівні 50 клітин/мм<sup>3</sup>, іншими чинниками, асоційованими із зростанням сприйнятливості до МАС-інфекції є високий рівень ВІЛ РНК (> 100 000 копій/мл) в плазмі крові, попередні ОІ, попередня колонізація МАС дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту, знижена лімфопрولیферативна імунна відповідь *in vitro* на антигени до *M. avium*, що, можливо, є наслідком недостатності імунного репертуару Т-клітин.

### **Клінічні маніфестації**

У хворих на СНІД, які не отримують АРТ, МАС-захворювання, як правило, проходить у вигляді неспецифічного дисемінованого процесу із ураженням багатьох органів (13–17). Перші симптоми можуть бути мінімальними та виникати за декілька тижнів до того, як рівень збудника в організмі буде достатнім для виявлення. Симптоми включають лихоманку, надмірне пітіння вночі, втомлюваність, діарею та біль у животі (5).

Асоційовані з дисемінованою МАС-інфекцією патології, що виявляються шляхом лабораторних досліджень, такі: анемія (часто непропорційна рівню, очікуваного на наявній стадії ВІЛ-інфекції), а також підвищення вмісту печінкової лужної фосфатази (1, 2, 4–11, 18, 19). Гепатомегалія, спленомегалія або лімфаденопатія (паратрахеальна, ретроперитонеальна, парааортальна або, рідше, периферична) можуть бути виявлені за фізикального або рентгенологічного обстеження. У разі вогнищевого захворювання можливі інші місцеві фізикальні або лабораторні порушення.

Вогнищеві маніфестації МАС-захворювання найчастіше спостерігаються у пацієнтів, які отримують АРТ, та за наявності відповіді на АРТ, із збільшенням вмісту CD4 Т-клітин, що засвідчує покращення функцій імунної системи. Вогнищеві прояви включають лімфаденіт шийних лімфатичних вузлів та мезаденіт, пневмоніт, перикардит, остеомієліт, абсцеси шкіри або м'яких тканин, виразки статевих органів, інфекційні ураження центральної нервової системи. Локалізовані синдроми також можуть бути маніфестаціями запального синдрому

відновлення імунної системи (СВІС), вище описаного порушення.

Спочатку означений як вогнищевий лімфаденіт із лихоманкою, СВІС пізніше став визначатися як системний запальний синдром із ознаками та симптомами, які, за клінічними проявами неможливо відрізнити від активного МАС-захворювання. Перебіг СВІС на фоні МАС-захворювання подібний до перебігу СВІС або парадоксальних реакцій на фоні туберкульозу (ТБ) (20-23). Бактеріємія відсутня. Синдром описаний у пацієнтів із субклінічним захворюванням (демаскуючий СВІС), із встановленим діагнозом МАС-інфекції та із важким імунодефіцитом, яким розпочато АРТ, внаслідок чого відбулось швидке та значне збільшення кількості CD4 клітин ( $\geq 100$  клітин/мм<sup>3</sup>). Як і при ТБ, синдром може мати доброякісний перебіг та не вимагати лікування, або призводити до важких стійких симптомів, інтенсивність яких знижується за проведення системної протизапальної терапії чи вживання кортикостероїдів у дозах, рекомендованих при СВІС, асоційованому із ТБ.

### **Діагностика**

Дисеміноване МАС-захворювання діагностується за наявності відповідних клінічних ознак і симптомів та виділення збудника із зразків крові, біоптатів лімфатичних вузлів, кісткового мозку та інших, в нормі стерильних, рідин організму (11, 16, 17, 24, 25). Ідентифікація виду мікобактерій здійснюється шляхом визначення специфічних ДНК, методом вискоєфективної рідинної хроматографії або біохімічних тестів.

Додатковими обстеженнями, корисними для отримання допоміжної діагностичної інформації, є визначення кислотостійких бактерій в мазках, бактеріологічне дослідження посіву, для виявлення збудника в фекаліях або зразках тканин, рентгенологічні обстеження, інші обстеження, спрямовані на виявлення збудника в вогнищах інфекції.

### **Запобігання зараженню**

МАС широко поширені в навколишньому середовищі, присутні в харчових продуктах та воді. Наявні дані є недостатніми для розробки рекомендацій із профілактики зараження.

### **Профілактика захворювання**

#### ***Показання для первинної профілактики***

ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам необхідно призначати хіміопрофілактику для запобігання дисемінованого МАС-захворювання за рівня CD4 клітин  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup> (AI).

#### ***Рекомендована та альтернативна профілактична терапія***

Перевагу слід надавати азитроміцину (26) та кларитроміцину (2, 27) (AI). Комбінація кларитроміцину та рифабутину як засобів для хіміопрофілактики є не більш ефективною, ніж окреме застосування кларитроміцину, вона частіше викликає побічні реакції, і **застосовувати її не слід** (AI) (2). Комбінація азитроміцину та рифабутину є більш ефективною, ніж азитроміцин окремо для профілактики МАС-захворювання (26). Втім, враховуючи більшу вартість комбінації, більшу частоту побічних явищ, можливість лікарських взаємодій та відсутність кращого виживання проти застосуванням азитроміцину окремо, такий режим **не рекомендований** (AI). Азитроміцин та кларитроміцин, окремо, забезпечують також захист дихальних шляхів від бактеріальних інфекцій. Якщо пацієнти не переносять ні азитроміцин, ні кларитроміцин, для профілактики МАС-інфекції слід застосовувати рифабутин (BI), хоча його застосування може бути ускладнене лікарськими взаємодіями. До початку профілактики слід виключити наявність дисемінованого МАС-інфекції, для чого проводиться клінічне обстеження, в деяких випадках в нього включають посів крові для виявлення збудника. Якщо для профілактики МАС-захворювання застосовується рифабутин, необхідно також виключити ТБ, оскільки при отриманні рифабутину пацієнтами із активним ТБ можлива поява резистентних до цього засобу штамів *M. tuberculosis*.

Виявлення МАС в дихальних шляхах або ШКТ може прогнозувати дисеміноване МАС-захворювання, втім, відсутні дані стосовно ефективності профілактичного отримання кларитроміцину, азитроміцину, рифабутину або інших лікарських засобів пацієнтами при відсутності симптомів, при наявності збудника у дихальних шляхах або ШКТ, та відсутності його в крові. Отже, регулярний посів зразків із дихальних шляхів або із ШКТ **не рекомендований**.

#### ***Показання для припинення первинної профілактики***

Первинну профілактику МАС-інфекції дорослим та підліткам слід припинити після отримання відповіді на АРТ, стабільного збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $\geq 3$  місяців (AI). За результатами двох рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень, а також за даними спостережень продемонстровано, що в такомуразі первинну профілактику пацієнтам можна відмінити, із мінімальним ризиком подальшого розвитку МАС-захворювання (28–32). Відміна первинної профілактики пацієнтам, які відповідають зазначеним критеріям, рекомендована для зменшення кількості отримуваних препаратів, можливого токсичного впливу лікарських засобів, можливих лікарських взаємодій, ризику появи резистентних до лікарських засобів патогенів, та вартості лікування. Первинну профілактику слід відновити при зниженні вмісту CD4 клітин до рівня, меншого за 50 клітин/мм<sup>3</sup> (AIII).

#### **Лікування**

Початкове лікування МАС-захворювання полягає в призначенні двох або більше протимікобактеріальних засобів, для запобігання або відтермінування розвитку резистентності (AI) (3, 8, 9, 33–40). В якості засобу першої лінії терапії перевагу слід надавати кларитроміцину (AI); результати його застосування в терапії хворих на СНІД досліджувались інтенсивніше, ніж азитроміцину, певні дані свідчать про те, що прийом кларитроміцину асоціюється із скорішим зникненням МАС із крові (3, 33, 35, 39–41). Тим не менш, азитроміцин може застосовуватись замість кларитроміцину в випадках, коли лікарські взаємодії або непереносимість кларитроміцину виключає можливість його застосування (AII). Перевірка виділеної культури МАС на чутливість до кларитроміцину або азитроміцину рекомендована усім пацієнтам (42, 43).

В якості другого засобу рекомендоване застосування етамбутолу (AI). Деякі спеціалісти додають рифабутин в якості третього засобу (CI). Даними одного рандомізованого клінічного дослідження продемонстровано, що додавання рифабутину до комбінації кларитроміцину та етамбутолу покращує прогноз виживання, а ще в двох рандомізованих клінічних дослідженнях доведено, що при такій терапії зменшується частота випадків резистентності до лікарських засобів (3, 35) у хворих на СНІД при дисемінованому МАС-захворюванні. Проведення цих досліджень було завершено до впровадження ефективної АРТ. Чи спостерігатимуться такі саме результати при отриманні пацієнтами ефективної АРТ, невідомо. Доцільність включення третього або четвертого препарату слід розглянути для пацієнтів із важким імунодефіцитом (кількість CD4 клітин  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup>), високому мікобактеріальному навантаженні ( $> 2 \log_{10}$  колонієутворювальних одиниць/мл крові), за відсутності ефективної АРТ, перебуванні пацієнта в умовах збільшеною смертністю або збільшеною ймовірністю розвитку резистентності до лікарських засобів (CIII). Враховуючи дані, отримані для не інфікованих ВІЛ пацієнтів, третім або четвертим препаратом може бути амікацин або стрептоміцин для ін'єкцій (CIII) або, можливо, фторхінолон, наприклад левофлоксацин або моксифлоксацин (CIII), обидва засоби характеризуються активністю *in vitro* стосовно МАС, хоча рандомізовані клінічні дослідження для оцінки ефективності кожного із них в комбінації із кларитроміцином або азитроміцином, або ефективною АРТ не проводились (42).

### **Особливості початку АРТ**

Як правило, АРТ слід починати якомога швидше по завершенні перших 2-х тижнів проведення антимікобактеріальної терапії пацієнтам із дисемінованим МАС-захворюванням, які не отримували або не отримують ефективної АРТ (СІІІ). Першою причиною початку антимікобактеріальної терапії є необхідність знизити кількість отримуваних препаратів на початку лікування, а також ризик лікарської взаємодії та ускладнень, асоційованих із СВІС, можливих за одночасного початку обох видів терапії (СІІІ). Причина якнайшвидшого початку АРТ по завершенні перших 2-х тижнів проведення антимікобактеріальної терапії полягає в потребі знизити ризик розвитку інших СНІД-індикаторних ОІ та підсилити відповідь на антимікобактеріальну терапію за важкої імуносупресії (СІІІ). Якщо проведення АРТ було розпочато до захворювання, його слід продовжувати та оптимізувати, за винятком випадків, коли лікарські взаємодії виключають можливість безпечного комбінованого застосування антиретровірусних та антимікобактеріальних препаратів (СІІІ). Пацієнти потребують постійної антимікобактеріальної терапії, якщо у них не досягається відновлення функцій імунної системи за отримання антиретровірусних препаратів.

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Повторний зразок крові для посіву на виявлення МАС слід брати через 4–8 тижнів після початку антимікобактеріальної терапії лише у пацієнтів, у яких відсутня клінічна відповідь на терапію першої лінії. Усунення лихоманки та зменшення кількості мікобактерій в крові або тканинах можна очікувати через 2–4 тижні після початку адекватної терапії; пізніша клінічна відповідь може спостерігатись у пацієнтів із екстенсивнішим захворюванням або важким імунodefіцитом.

Побічними явищами за прийому кларитроміцину та азитроміцину є нудота, блювота, біль в животі, спотворення відчуття смаку, збільшення вмісту печінкових трансаміназ або реакції підвищеної чутливості. Прийом кларитроміцину дозою > 1 г/добу для лікування дисемінованої МАС-інфекції асоціюється із збільшенням смертності, **такими дозами препарат призначати не слід** (АІ) (44). Прийом рифабутину дозами  $\geq 450$  мг/добу асоціюється із зростанням ризику несприятливих лікарських взаємодій із кларитроміцином або іншими засобами, які інгібують ізоферменти системи цитохрому Р450 (СYP 450) ізоензиму (3А4), а також може асоціюватись із зростанням ризику уевіту, артралгії, нейтропенії або інших побічних реакцій (45, 46).

Пацієнтам із розвитком середньо-важких або важких симптомів, типових для СВІС, на фоні отримання АРТ, слід призначати нестероїдні протизапальні засоби (СІІІ). Якщо інтенсивність симптомів СВІС не знижується, слід призначити короткотривалу (4–8 тижнів) терапію із застосуванням системних кортикостероїдів у дозах, еквівалентних 20–40 мг преднізолону для перорального застосування, що, як відомо, успішно зменшує інтенсивність симптомів та смертність (СІІ) (21–47).

Необхідне коригування дози рифабутину в терапії пацієнтів, які приймають інгібітори протеази (ІІІ) та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), внаслідок лікарських взаємодій (48, 49). За отримання ІІІ можливе зростання рівня кларитроміцину в сироватці крові, але наявні дані недостатні для розробки рекомендацій із коригування дози кларитроміцину або ІІІ. Через здатність ефавіренцу активувати метаболічне перетворення кларитроміцину можливе зниження концентрації кларитроміцину в сироватці крові, за збільшення концентрації 14-ОН-активного метаболіту кларитроміцину. Хоча клінічна значущість такої взаємодії невідома, ефективність кларитроміцину в профілактиці МАС-захворювання може знизитись через таку взаємодію. Ізоферменти системи СYP450 не впливають на метаболічне перетворення азитроміцину; азитроміцин можна безпечно застосовувати в комбінації із ІІІ та ННІЗТ, оскільки лікарські взаємодії відсутні.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Невдача терапії визначається як відсутність клінічної відповіді та наявність мікобактерій в крові через 4–8 тижнів лікування. Повторна перевірка на чутливість ізолятів МАС до кларитроміцину або азитроміцину рекомендована пацієнтам уразі рецидиву захворювання після початкової відповіді. У клінічних дослідженнях в більшості пацієнтів, у яких спостерігалася невдача первинної профілактики із застосуванням кларитроміцину або азитроміцину, виявлені ізоляти МАС залишались чутливими до цих препаратів на момент діагностування МАС-інфекції (3, 8, 9, 33, 50, 51).

Оскільки кількість препаратів із доведеною клінічною активністю стосовно МАС є обмеженою, нову схему терапії слід розробляти із урахуванням результатів перевірки чутливості. В таку схему слід включати принаймні два препарати, які пацієнт не отримувач раніше і до яких збудник є чутливим. Обирати слід із таких препаратів: етамбутол, рифабутин, амікацин або фторохінолон (моксифлоксацин, ципрофлоксацин або левофлоксацин), хоча дані виживання або мікробіологічної відповіді за додавання цих препаратів не є вагомими (СІ) (8, 9, 34–38, 41, 52–56). Дані, отримані під час лікування МАС-захворювання у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, свідчать про доцільність застосування препаратів у формі для ін'єкцій, як-от амікацин або стрептоміцин (СІІ) (42). Чи забезпечує користь подальший прийом кларитроміцину або азитроміцину після підтвердження резистентності збудника до цих засобів – невідомо. Клофазимін **не слід застосовувати**, оскільки в рандомізованих дослідженнях було продемонстровано відсутність ефективності та збільшення смертності (АІ) (34, 36, 54). Існують окремі свідчення користі застосування препаратів другої лінії, як-от етіонамід, тіацетазон (не затверджений у Сполучених Штатах) та циклосерін в комбінації із кларитроміцином або азитроміцином в ролі «терапії порятунку», але результати їхнього застосування саме за цього захворювання належним чином не визначені. Оптимізація АРТ є дуже важливою за проведення терапії другої лінії або «терапії порятунку» за МАС-інфекції, вразі невдачі початкової терапії, або пацієнтам із захворюванням, резистентним до антимікобактеріальних препаратів (АІІ).

Допоміжна терапія МАС-захворювання із застосуванням імуномодуляторів належним чином не досліджувалась, дані для розробки рекомендацій із застосування недостатні.

**Коментар робочої групи:** препарат тіацетазон не зареєстрований в Україні.

### **Профілактика рецидиву**

#### **Показання для вторинної профілактики**

Дорослі та підлітки із дисемінованим МАС-захворюванням повинні отримувати вторинну профілактику (постійна підтримувальна терапія) (АІІ), якщо у пацієнта відсутнє відновлення функцій імунної системи через АРТ (29, 30).

#### **Показання для припинення вторинної профілактики**

Ризик рецидиву МАС є низьким для пацієнтів, які отримали курс лікування МАС-інфекції тривалістю  $\geq 12$  місяців, у яких відсутні симптоми та ознаки МАС, та за стабільного збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup> упродовж  $> 6$  місяців після початку АРТ. Рекомендації щодо відміни підтримувальної терапії таким пацієнтам ґрунтуються на даних залучених до досліджень пацієнтів, а також висновках, заснованих на масштабніших даних, які свідчать про безпеку відміни вторинної профілактики в зв'язку із іншими ОІ (АІ) (30, 38, 57, 58).

Вторинну профілактику слід поновити за зниження вмісту CD4 клітин до рівня  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Хіміопрофілактика МАС-захворювання у вагітних жінок та підлітків є такою ж , як для не вагітних жінок (АІІ). Оскільки отримання кларитроміцину асоціюється із збільшенням ризику вроджених вад розвитку, що підтвердили дані досліджень на тваринних моделях, його **не рекомендовано застосовувати як** препарат першої лінії профілактики або лікування МАС під час вагітності (ВІІ). В двох дослідженнях, кожне із яких включало трохи більше 100 жінок, які отримували кларитроміцин під час першого триместру вагітності, не визначене зростання частоти або певна специфічних вроджених вад, хоча в одному із досліджень зазначене збільшення ризику спонтанних абортів (59, 60). Азитроміцин не викликав уроджених вад розвитку в дослідженнях на тваринах, але досвід його застосування в терапії жінок під час першого триместру вагітності є обмеженим. Азитроміцин рекомендований як засіб первинної профілактики під час вагітності (ВІІ). В курсі вторинної профілактики (постійна підтримувальна терапія) перевагу слід надавати комбінації азитроміцину та етамбутолу (ВІІІ).

Діагностика та показання до лікування жінок під час вагітності є такими ж , як для не вагітних жінок. На підставі даних досліджень на тваринах, зазначених вище, перевагу слід надавати азитроміцину, а не кларитроміцину, в ролі другого засобу в комбінації із етамбутолом, при лікуванні МАС-захворювання (ВІІ). Застосування етамбутолу забезпечує зниження можливості лікарських взаємодій, дозволяє розпочати АРТ під час вагітності якомога швидше, для зниження ризику перинатальної передачі ВІІ. Вагітним жінкам, уразі відсутності відповіді не первинну терапію, подальше лікування слід призначати після консультації із спеціалістом з інфекційних захворювань та акушером-гінекологом.

**Рекомендації щодо профілактики та лікування дисемінованого захворювання, збудником якого є комплекс *Mycobacterium avium* (МАС)**

**Запобігання першому епізоду дисемінованого МАС-захворювання (первинна профілактика)**

*Показання для початку первинної профілактики:*

- Вміст CD4 клітин < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, діагноз дисемінованого МАС-захворювання виключений за результатами клінічного обстеження (можливо за проведення посіву крові для визначення вмісту мікобактерій)(АІ)

*Рекомендована терапія:*

- Азитроміцин, дозою 1200 мг/п/о, один раз на тиждень (АІ), або
- Кларитроміцин, дозою 500 мг/п/о, двічі на день (АІ), або
- Азитроміцин, дозою 600 мг/п/о, двічі на тиждень (ВІІІ)

*Альтернативна терапія:*

- Рифабутин, дозою по 300 мг, п/о, щоденно (ВІ) (можлива потреба в коригуванні дози із урахуванням лікарської взаємодії, дивись Таблицю 5 – рекомендації із режиму дозування за застосування в комбінації із антиретровірусними засобами).

**Примітка:** Перед призначенням рифабутину слід виключити наявність активного ТБ.

*Показання для припинення первинної профілактики:*

- Вміст CD4 клітин > 100 клітин/мм<sup>3</sup> упродовж ≥ 3-х місяців у відповідь на АРТ (АІ)

*Показання для відновлення первинної профілактики:*

- Зменшення вмісту CD4 клітин до рівня < 50 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ)

**Лікування дисемінованої МАС-інфекції**

*Рекомендована терапія:*

Починати лікування слід із призначення принаймні 2-х лікарських засобів для запобігання або



відтермінування розвитку резистентності (AI)

- Кларитроміцин, дозою по 500 мг, п/о, двічі на день (AI) + етамбутол, дозою по 15 мг/кг, п/о, щоденно, (AI), або
- Азитроміцин, дозою 500–600 мг (AII) + етамбутол, дозою по 15 мг/кг, п/о, щоденно, (AI), якщо лікарські взаємодії або непереносимість виключають можливість застосування кларитроміцину

**Примітка:** Рекомендована перевірка чутливості до кларитроміцину або азитроміцину.

Альтернативна терапія:

Слід розглянути доцільність призначення третього або четвертого лікарського засобу пацієнтам із важким імунodefіцитом (вміст CD4 клітин < 50 клітин/мм<sup>3</sup>), високим титром мікобактерій (> 2 log<sub>10</sub> КУО/мл крові), або за відсутності ефективної АРТ (СIII).

Третім або четвертим засобом можуть бути:

- Рифабутин, дозою по 300 мг, п/о, щоденно (CI) (можлива потреба в коригуванні дози із урахуванням лікарської взаємодії), або
- Аміноглікозид (СIII), як-от амікацин, дозою по 10–15 мг/кг, в/в, щоденно, або стрептоміцин, по 1 г, в/в або в/м, щоденно, або
- Фторхінолон (СIII), як-от левофлоксацин, дозою по 500 мг, п/о, щоденно, або моксифлоксацин, дозою по 400 мг, п/о, щоденно

**Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)**

- Така ж, як для лікування захворювання

**Критерії для припинення постійної підтримувальної терапії (AII):**

- Призначення курсу тривалістю принаймні 12 місяців, та
- Відсутність ознак та симптомів MAC-захворювання, та
- Стабільний (> 6 місяців) вміст CD4 клітин > 100 клітин/мм<sup>3</sup> у відповідь на АРТ

**Показання для поновлення вторинної профілактики:**

- Вміст CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (AIII)

**Інші рекомендації/коментарі:**

- НСПЗП можуть бути рекомендовані пацієнтам за появи середньо-важких або важких симптомів СВІС(СIII).
- За стійких симптомів СВІС може бути показаний короткотривалий (4–8 тижнів) курс системних кортикостероїдів (дозою, еквівалентною 20–40 мг преднізону для перорального застосування) (CII).

**Скорочення:** MAC = комплекс *Mycobacterium avium*; CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; ТБ = туберкульоз; КУО = колонієутворювальні одиниці; АРТ = антиретровірусна терапія, в/в = внутрішньовенно; в/м = внутрішньом'язово; СВІС= синдром відновлення функцій імунної системи; НСПЗП = нестероїдні протизапальні препарати.

### Літературні джерела

1. Inderlied PCB. Microbiology and Minimum Inhibitory Concentration Testing for *Mycobacterium avium* Complex Prophylaxis. *The American journal of medicine.* 1997;102(5):2-10. Available at <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934397000375?showall=true>.
2. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis.* Apr 2000;181(4):1289-1297. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762562>.

3. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. Nov 1 2003;37(9):1234-1243. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557969>.
4. Kemper CA, Havlir D, Bartok AE, et al. Transient bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *J Infect Dis*. Aug 1994;170(2):488-493. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035044>.
5. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR, Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis*. Jul 1997;176(1):126-132. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207358>.
6. Benson CA, Ellner JJ. *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice. *Clin Infect Dis*. Jul 1993;17(1):7-20. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8353249>.
7. Havlik JA, Jr., Horsburgh CR, Jr., Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SE, 3rd. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis*. Mar 1992;165(3):577-580. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347060>.
8. Benson CA. Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. Apr 1994;18 Suppl 3:S237-242. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204776>.
9. Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis*. Apr 1994;18 Suppl 3:S218-222. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204773>.
10. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium* intracellular complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis*. Jun 1992;165(6):1082-1085. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1349906>.
11. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium* complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *The American review of respiratory disease*. Aug 1992;146(2):285-289. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1362634>.
12. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. Jun 19 2010;24(10):1549-1559. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>.
13. Barbaro DJ, Orcutt VL, Coldiron BM. *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* infection limited to the skin and lymph nodes in patients with AIDS. *Reviews of infectious diseases*. Jul-Aug 1989;11(4):625-628. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2772468>.
14. Hellyer TJ, Brown IN, Taylor MB, Allen BW, Easmon CS. Gastro-intestinal involvement in *Mycobacterium avium* intracellular infection of patients with HIV. *J Infect*. Jan 1993;26(1):55-66. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454889>.
15. Torriani FJ, McCutchan JA, Bozzette SA, Grafe MR, Havlir DV. Autopsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *J Infect Dis*. Dec 1994;170(6):1601-1605. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7996004>.
16. Roth RI, Owen RL, Keren DF, Volberding PA. Intestinal infection with *Mycobacterium avium* in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Histological and clinical comparison with Whipple's disease. *Digestive diseases and sciences*. May 1985;30(5):497-504. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2580679>.
17. Gillin JS, Urmacher C, West R, Shike M. Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellular infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease. *Gastroenterology*. Nov 1983;85(5):1187-1191. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194041>.
18. Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev*. Jul 1993;6(3):266-310. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8358707>.
19. Packer SJ, Cesario T, Williams JH, Jr. *Mycobacterium avium* complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med*. Sep 1 1988;109(5):389-393. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3165608>.
20. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, Craib K, Montaner J. *Mycobacterial* lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Feb 1 1999;20(2):122-128. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10048898>.
21. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2005;41(10):1483-1497. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231262>.
22. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet*. Jan 24 1998;351(9098):252-255. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457095>.

23. Cabie A, Abel S, Brebion A, Desbois N, Sobesky G. Mycobacterial lymphadenitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Nov 1998;17(11):812-813. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923530>.
24. Shanson DC, Dryden MS. Comparison of methods for isolating Mycobacterium avium-intracellulare from blood of patients with AIDS. *J Clin Pathol*. Jun 1988;41(6):687-690. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3385000>.
25. Hafner R, Inderlied CB, Peterson DM, et al. Correlation of quantitative bone marrow and blood cultures in AIDS patients with disseminated Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis*. Aug 1999;180(2):438-447. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395860>.
26. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. Aug 8 1996;335(6):392-398. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676932>.
27. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. Aug 8 1996;335(6):384-391. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8663871>.
28. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*. Aug 2000;182(2):611-615. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915098>.
29. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*. Apr 13 2000;342(15):1085-1092. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10766581>.
30. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med*. Oct 3 2000;133(7):493-503. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015162>.
31. Furrer H, Telenti A, Rossi M, Ledergerber B. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against Mycobacterium avium in patients on successful antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. Jul 7 2000;14(10):1409-1412. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930156>.
32. Brooks JT, Song R, Hanson DL, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against Mycobacterium avium complex infection in HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy: observations from a large national cohort in the United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*. Aug 15 2005;41(4):549-553. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028167>.
33. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med*. Dec 15 1994;121(12):905-911. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7978715>.
34. May T, Brel F, Beuscart C, et al. Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to Mycobacterium avium. ANRS Trial 033 Curavium Group. Agence Nationale de Recherche sur le Sida. *Clin Infect Dis*. Sep 1997;25(3):621-629. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9314450>.
35. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex. *Clin Infect Dis*. May 1999;28(5):1080-1085. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452638>.
36. Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. *J Infect Dis*. Nov 1997;176(5):1225-1232. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9359722>.
37. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis*. Jul 1999;29(1):125-133. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433575>.
38. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. Nov 1998;178(5):1446-1449. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780266>.
39. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis*. Nov 1998;27(5):1278-1285. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827282>.

40. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. Nov 2000;31(5):1245-1252. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073759>.
41. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med*. Aug 8 1996;335(6):377-383. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676931>.
42. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 15 2007;175(4):367-416. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17277290>.
43. Gardner EM, Burman WJ, DeGroot MA, Hildred G, Pace NR. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new *Mycobacterium avium* complex isolates recovered from HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2005;41(7):1041-1044. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142672>.
44. Abbot Laboratories. clarithromycin (biaxin). Abbot Park, IL: Abbot Laboratories; 1995.
45. Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. MAC Study Group of the Canadian HIV Trials Network. *N Engl J Med*. Feb 10 1994;330(6):438-439. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284019>.
46. Hafner R, Bethel J, Power M, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 1998;42(3):631-639. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517944>.
47. Wormser GP, Horowitz H, Dworkin B. Low-dose dexamethasone as adjunctive therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother*. Sep 1994;38(9):2215-2217. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811052>.
48. TB/HIV Drug Interactions. [www.cdc.gov/tb\\_HIV\\_Drugs/Rifabutin.htm](http://www.cdc.gov/tb_HIV_Drugs/Rifabutin.htm).
49. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on March 4, 2013.
50. Heifets L, Lindholm LP, Libonati J. Radiometric broth macrodilution method for determination of minimal inhibitory concentrations (MIC) with *Mycobacterium avium* complex isolates: proposed guidelines. Paper presented at: national Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine. 1993.
51. Heifets L, Mor N, Vanderkolk J. *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov 1993;37(11):2364-2370. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8031351>.
52. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. *N Engl J Med*. Sep 16 1993;329(12):898-904. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395019>.
53. Kemper CA, Meng TC, Nussbaum J, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. Rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med*. Mar 15 1992;116(6):466-472. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739237>.
54. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS*. Mar 1997;11(3):311-317. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147422>.
55. Chiu J, Nussbaum J, Bozzette S, et al. Treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med*. Sep 1 1990;113(5):358-361. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2382918>.
56. Rodriguez Diaz JC, Lopez M, Ruiz M, Royo G. In vitro activity of new fluoroquinolones and linezolid against nontuberculous mycobacteria. *International journal of antimicrobial agents*. Jun 2003;21(6):585-588. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791475>.
57. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. Dec 24 1998;339(26):1889-1895. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862944>.
58. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis*. Apr 1 2003;187(7):1046-1052. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660918>.

59. Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *American journal of perinatology*. 1998;15(9):523-525. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890248>.
60. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. Dec 2000;9(7):549-556. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338912>.

PROEKT

## Бактеріальні респіраторні захворювання

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Бактеріальні респіраторні захворювання, зокрема синусит, бронхіт, отит та пневмонія, належать до найчастіших інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які спостерігаються незалежно від вмісту CD4 Т лімфоцитів (1), окремі дані свідчать, що у пацієнтів цієї популяції бактеріальна пневмонія може мати важчий перебіг. В цьому розділі головна увага зосереджена на питаннях діагностики, профілактики та лікування бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Бактеріальна пневмонія є частою причиною смерті у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а рецидивна пневмонія (2 або більше епізодів упродовж 1 року) є СНІД-індикаторним захворюванням. Частота бактеріальної пневмонії є більшою у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у неінфікованих пацієнтів (2). Останнім часом частота випадків бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів знизилась. Згідно з даними одного дослідження, частота випадків бактеріальної пневмонії в епоху до впровадження комбінованої антиретровірусної терапії (АРТ) становила 22,7 епізодів на 100 пацієнтороків, та знизилась до 9,1 епізоду на 100 пацієнтороків в 1997 році (3–5).

Бактеріальна пневмонія може бути першою маніфестацією ВІЛ-інфекції, можлива на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції, незалежно від вмісту CD4 клітин. Висока частота випадків бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ймовірно є результатом багатьох чинників, зокрема якісних дефектів В-клітин, внаслідок чого знижується їх здатність до продукції патоген-специфічних антитіл; зниження функцій або/та кількості нейтрофілів; а також такі фактори, як споживання ін'єкційних наркотичних засобів, що може бути джерелом ВІЛ-інфекції. Іншими факторами ризику, асоційованими із зростанням ризику бактеріальної пневмонії, є низький вміст CD4 клітин ( $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>), відсутність або неефективна АРТ, куріння, споживання ін'єкційних наркотичних речовин, хронічний вірусний гепатит.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як і у неінфікованих пацієнтів, найчастішими збудниками позалікарняної бактеріальної пневмонії є *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus* (6–12). Атипові патогенні бактерії, як-от *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як збудники позалікарняної бактеріальної пневмонії висівають нечасто (9, 13).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів в ролі збудників позалікарняної бактеріальної пневмонії *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* висівають частіше, ніж у неінфікованих пацієнтів (10, 14). Зокрема інфікування метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA) слід розглядати як можливу причину пневмонії, враховуючи, що позалікарняні спалахи MRSA спостерігаються у чоловіків із нетрадиційною сексуальною орієнтацією, а також наявність збудника в носовій порожнині часто виявляється у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема за низького вмісту CD4 клітин (15). Також слід пам'ятати, що позалікарняна пневмонія, збудником якої є MRSA, не обов'язково асоціюється із попереднім захворюванням на грип (16).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема інфікованих *S. pneumoniae*, частота випадків бактеріемії, що супроводжує пневмонію, збільшена порівняно із такою у неінфікованих пацієнтів. За оцінками одного дослідження частота пневмококової бактеріемії у пацієнтів, хворих на СНІД (1094 випадки на 100 000), була приблизно в 55 разів більшою, ніж у неінфікованих пацієнтів (20 випадків на 100 000). Різниця зменшилась, однак не була усунута повністю після впровадження АРТ (17). Інші дослідження підкреслюють зниження частоти пневмококової

бактеріємії після впровадження АРТ (18).

Бактеріальна пневмонія асоціюється із зростанням смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів (10, 19, 20). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із позалікарняною бактеріальною пневмонією, відповідно до висновків проспективного багатоцентрового дослідження, вміст CD4 клітин на рівні  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, рентгенографічне прогресування захворювання та розвиток шоку є незалежними прогностичними чинниками зростання смертності (21). В цьому ж дослідженні визначено, що наявність множинних інфільтратів, каверн та плеврального випоту на рентгенограмі, отриманій до початку лікування, є незалежними прогностичними чинниками рентгенографічного прогресування захворювання.

### **Клінічні прояви**

Клінічні та рентгенологічні ознаки бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів подібні до таких у неінфікованих пацієнтів. У пацієнтів із пневмонією, збудником якої є *S. pneumoniae* або *Haemophilus*, характерним є швидкий розвиток (3–5 днів) симптомів, зокрема лихоманки, ознобу, болі в грудях або плевриту, продуктивний кашель або гнійне мокротиння та задишка<sup>22</sup>. У пацієнтів часто спостерігається лихоманка, тахікардія або гіпотонія, що може бути індикаторами сепсису. Тахіпное та зниження насичення киснем артеріальної крові є ознаками пневмонії від середнього до високого ступеня важкості, в такому разі рекомендоване лікування пацієнтів в умовах стаціонару.

У пацієнтів із бактеріальною пневмонією, як правило, при обстеженні легенів спостерігаються ознаки вогнищевих інфільтратів, як-от егофонія (резонансне посилення звуку при аускультатії) та/або плевральний випіт. На відміну від бактеріальних пневмоній, за пневмоцистної пневмонії, при обстеженні легень часто не виявляють патологічних змін, а за їхньої наявності, це, як правило, інспіраторні хрипи. У пацієнтів із бактеріальною пневмонією, як правило, збільшений вміст лейкоцитів. У пацієнтів на пізній стадії ВІЛ-інфекції кількість лейкоцитів за їхнього збільшення може відповідати показникам норми. Можливе зміщення лейкоцитарної формули вліво.

Рентгенологічна картина у пацієнтів із бактеріальною пневмонією, як правило, характеризується наявністю односторонніх, вогнищевих, сегментарних або дольових інфільтратів. Частота цих типових рентгенологічних ознак може залежати від збудника. У пацієнтів, хворих на пневмонію, збудником якої є *S. pneumoniae* або *Haemophilus*, як правило, спостерігаються ущільнення, тимчасом наявність каверн свідчить радше про те, що збудником є синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*) *Staphylococcus aureus* або золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*).

Усім пацієнтам, хворим на пневмонію, необхідно визначати ступень важкості захворювання та потребу в оксигенотерапії. Неінвазивне визначення насичення киснем артеріальної крові методом пульсової оксиметрії розглядається як належний скринінговий метод. За наявності ознак гіпоксемії, отриманих неінвазивними методами, а також пацієнтам із тахіпное та/або респіраторним дистрес-синдромом, показане проведення газового аналізу артеріальної крові. Критерії, розроблені для визначення важкості захворювання у неінфікованих пацієнтів, наприклад Індекс важкості пневмонії (ІВП) (<http://pda.ahrq.gov/clinic/psi/psicalc.asp>), можуть застосовуватись і для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в комбінації із вмістом CD4 клітин (21, 23) (детальніша інформація подана в розділі «Лікування захворювання»).

### **Діагностика**

Настанови щодо діагностики та лікування позалікарняної пневмонії (ПЛП) у неінфікованих пацієнтів можуть використовуватись також і для ВІЛ-інфікованих пацієнтів<sup>24</sup>. Пацієнтам із клінічними симптомами та ознаками ПЛП, за можливості, слід проводити рентгенологічні обстеження грудної клітини в прямій, задній та боковій проекції. За наявності попередніх

рентгенограм необхідна їх оцінка, змін щоб визначити зміни. Клінічний діагноз бактеріальної пневмонії базується на наявності явного інфільтрату.

Враховуючи високу частоту випадків *мікобактеріального туберкульозу* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за наявності ознак пневмонії, слід підозрювати також і туберкульоз (ТБ). Лікування пацієнтів із клінічними та рентгенологічними ознаками ТБ слід здійснювати як потенційно хворих на ТБ (тобто із респіраторною ізоляцією в разі госпіталізації), також отримати потрібно взяти два–три зразки мокротиння, для визначення вмісту кислотостійких бактерій. За високої поширеності ТБ після проведення діагностичних обстежень пацієнтам із високою ймовірністю обох діагнозів рекомендоване одночасне призначення емпіричної терапії як бактеріальної пневмонії, так і ТБ.

Часто диференційний діагноз пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є широким. Тому діагноз, підтверджений результатами мікробіологічного аналізу, дозволяє спеціалістам обрати лікування, спрямоване проти специфічного збудника, та відмінити терапію із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії та/або емпіричну терапію (наприклад, емпіричну терапію в зв'язку із ПП), спрямовану на небактеріальних збудників.

ВІЛ-інфікованим пацієнтам із підозрою на ПЛП слід проводити обстеження на виявлення специфічного збудника, що дозволяє істотно змінити вибір стандартної (емпіричної) терапії, призначеної з огляду на підозру наявності такого збудника на підставі епідеміологічних, клінічних або рентгенологічних ознак. Слід підозрювати наявність синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*) у пацієнтів із пізньою стадією ВІЛ-інфекції (тобто, із вмістом CD4 клітин  $\leq 50$  клітин/мм<sup>3</sup>), наявністю в анамнезі легеневого захворювання, наприклад бронхоектазу, або нейтропенії. Наявність цього ж збудника слід підозрювати у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують кортикостероїди, мають важкі розладом харчування, перебували у стаціонарі упродовж попередніх 90 днів, мешкають в лікувально-профілактичних закладах або інтернатах із медичним обслуговуванням, потребують постійного гемодіалізу. Оскільки наявність каверн часто спостерігається у пацієнтів, інфікованих *P. aeruginosa*, то виявлення цієї патології за результатами рентгенологічного обстеження також є підставою для проведення дослідження на виявлення цього збудника. Наявність *S. aureus* слід підозрювати у пацієнтів, які щойно перенесли вірусну інфекцію (або грип); мають історію ін'єкційного споживання наркотиків або важку двосторонню некротизуючу пневмонією.

Рутинне визначення збудника не є обов'язковим для ВІЛ-інфікованих пацієнтів при підозрі на ПЛП, стан яких не вимагає лікування в умовах стаціонару, особливо якщо неможливо негайно провести мікробіологічне дослідження.

Навпаки, до початку лікування пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку із підозрою на ПЛП, зокрема таких, які потребують інтенсивної терапії, слід взяти зразки мокротиння, для бактеріоскопії забарвлених за Грамом препаратів та посіву, а також два зразки крові для посіву.

Бактеріоскопію забарвлених за Грамом препаратів та посів мокротиння слід проводити лише за можливості отримання високоякісних зразків та дотримання відповідних вимог до якості отримання, транспортування та обробки зразків. Порівняння результатів посіву мокротиння та бактеріоскопії забарвлених за Грамом препаратів допомагає за ідентифікації результатів посіву. У інтубованих пацієнтів можливе отримання ендотрахеального аспірату. Бронхоскопія та отримання промивних вод бронхів також може бути доцільним, зокрема, якщо диференціальний діагноз є широким та включає такі збудники як *Pneumocystis jirovecii*.

Висока частота випадків бактеріємії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема із низьким вмістом CD4 клітин, та висока специфічність посіву крові є показанням для забору відповідних зразків у таких пацієнтів. Низька чутливість посіву крові у осіб із вищим рівнем CD4 клітин свідчить



проти рутинного забору таких зразків. Проте у ВІЛ-інфікованих пацієнтів збільшений ризик інфікування пневмококами, резистентними до лікарських засобів<sup>25, 26</sup>. Оскільки виявлення таких мікроорганізмів може вимагати зміни терапії, забір зразків крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів із підозрою на ПЛП є доцільним.

На додаток до зазначених вище тестів, доцільним є аналіз на наявність антигенів до *L. pneumophila* та *S. pneumoniae* в сечі.

Діагностична плевральна пункція рекомендована усім пацієнтам із плевральним випотом, зокрема, за наявності підозри на супутню емпієму; терапевтична плевральна пункція необхідна для полегшення стану за респіраторного дистрес-синдрому внаслідок плеврального випоту середнього або великого об'єму.

### **Запобігання зараженню**

Не існує ефективних заходів для профілактики зараження *S. pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*, які широко поширені серед населення.

### **Профілактика захворювання**

Вакцинація проти *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, проведення комбінованої АРТ, зміна способу життя є важливими заходами профілактики бактеріальної пневмонії. Множинні спостереження результатів застосування пневмококової полісахаридної вакцини (ППВ) у Сполучених Штатах свідчать про користь вакцинації ВІЛ-інфікованих пацієнтів<sup>27-32</sup>. Дані кількох досліджень продемонстрували також і зв'язок між вакцинацією та зниженням ризику пневмококової бактеріємії<sup>18, 32</sup>. В одному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ППВ, проведеному в Африці, отримали парадоксальний результат – асоціація вакцинації із збільшеним ризиком пневмонії<sup>33</sup>. За подальшого дослідження цієї групи пацієнтів було встановлено, що частота випадків пневмонії у пацієнтів після вакцинації справді збільшилась, однак смертність, незалежно від причин, знизилась<sup>34</sup>.

Консультативним комітетом із практики імунізації рекомендоване застосування 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (ПКВ13) для вакцинації дорослих із імунодефіцитом, зокрема із ВІЛ-інфекцією<sup>35</sup>. Дані рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження результатів вакцинації із застосуванням 7-валентної ПКВ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, проведеного у Малаві, продемонстрували 74 %-ефективність проти інвазивного пневмококового захворювання, збудниками якого є відповідні бактерії; отримані беззаперечні свідчення ефективності вакцинації у пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup>.<sup>36</sup>

ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам, яким не проводилась вакцинація пневмококовими вакцинами, слід вводити ПКВ13 незалежно від вмісту CD4 клітин (AI)<sup>35</sup>. За вмісту CD4 клітин  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup> пацієнтам слід вводити 23-валентну ППВ (ППВ23), не менш ніж через 8 тижнів (AII)<sup>27-32, 37-39</sup>. ВІЛ-інфікованим пацієнтам із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup> також можна вводити ППВ23, принаймні через 8 тижнів після введення ПКВ13 (CIII); проте бажано відкласти введення ППВ23 до збільшення вмісту CD4 клітин до рівня > 200 клітин/мм<sup>3</sup> за проходження АРТ (VIII). Клінічні дані, які підтверджують доцільність вакцинації ППВ23 для пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, є найвищими для пацієнтів із вмістом ВІЛ РНК < 100 000 копій/мл<sup>37, 39</sup>; отримане також і підтвердження користі для пацієнтів, яким АРТ розпочата до вакцинації із застосуванням ППВ<sup>32</sup>.

Тривалість захисту, забезпечуваного ППВ23, є невідомою; однократна ревакцинація ППВ рекомендована, якщо минуло  $\geq 5$  років після введення першої дози ППВ23 (VIII)<sup>31</sup>. Третя доза ППВ23 вводиться в 65 років або пізніше, через 5 років після попередньої вакцинації, якщо вона

була проведена незадовго до 65-річчя пацієнта (ВІІ).

ПКВ13 також слід вводити ВІІ-інфікованим пацієнтам, яким вже була введена ППВ 23 (АІІ). Проте однократну дозу ПКВ13 слід вводити таким пацієнтам не раніше ніж через 1 рік після введення останньої дози ППВ23 (ВІІ) <sup>35</sup>. Наступні дози ППВ23 слід вводити згідно із графіком, зазначеним вище (тобто, вакцинація із застосуванням ППВ23 здійснюється не більше 3 разів за життя з інтервалом між етапами принаймні 5 років).

Інактивовані вакцини проти грипу усім ВІІ-інфікованим пацієнтам слід вводити щорічно під час епідемії грипу (АІІІ) <sup>40</sup>. Ця рекомендація доречна і для профілактики бактеріальної пневмонії, яка може розвинути як ускладнення грипу. Використання живих ослаблених вакцин протипоказане, та **не рекомендоване** ВІІ-інфікованим пацієнтам (АІІІ).

Захворювання, викликані *H. influenzae* типу В у ВІІ-інфікованих дорослих спостерігаються рідко. Отже, вакцинація дорослих із використанням вакцини проти *H. influenzae*, **як правило, не рекомендована** (ВІІ), виняток становлять є пацієнти із анатомічною або функціональною аспленією.

Ряд чинників асоціюється із зменшенням ризику бактеріальної пневмонії, поміж ними і отримання АРТ та триметоприм-сульфаметоксазолу (TMP-SMX) для профілактики ПП <sup>20</sup>. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що прийом TMP-SMX для профілактики ПП знижує також і частоту бактеріальних респіраторних інфекцій <sup>2, 41, 42</sup>. Цей фактор слід враховувати, вибираючи препарат для профілактики ПП; однак занадто часте використання цього препарату (не для профілактики ПП або за відсутності інших показів) загрожує появою мікроорганізмів, резистентних до TMP-SMX. Отже, TMP-SMX не слід призначати лише для профілактики бактеріальних респіраторних інфекцій (ВІІ). Кларитроміцин, за щоденного прийому, та азитроміцин, для прийому раз на тиждень, рекомендовані для профілактики захворювань, збудниками яких є комплекс бактерій *Mycobacterium avium* (MAC), також можуть ефективно запобігати бактеріальним респіраторним інфекціям <sup>43,44</sup>. Однак ці лікарські засоби не призначають лише для профілактики бактеріальних респіраторних інфекцій (ВІІ).

Зниження абсолютного вмісту нейтрофілів (тобто, до рівня < 500 клітин/мм<sup>3</sup>) асоціюється із зростанням ризику бактеріальної інфекції, зокрема пневмонії, хоча ризик підтверджений передусім у осіб із злоякісними захворюваннями. Щоб знизити ризик бактеріальних інфекцій, спеціалістам слід спробувати усунути нейтропенію шляхом відміни мієлотоксичних засобів (СІІ) або, призначивши гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (СІІІ), хоча ефективність цих заходів для ВІІ-інфікованих пацієнтів продемонстрована не була.

Чинники, асоційовані із зростанням ризику бактеріальної пневмонії, які можливо усунути, – це паління цигарок, споживання ін'єкційних наркотичних речовин, та вживання алкоголю <sup>2, 38, 45-47</sup>. Спеціалістам слід стимулювати пацієнтів змінити ці звички. Наявні дані свідчать, що припинення паління знижує ризик бактеріальної пневмонії <sup>48</sup>.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови 23-валентна ППВ в Україні не зареєстрована

### Лікування захворювання

Можливість амбулаторного лікування або потреба лікування в умовах стаціонару залежить від факторів низки чинників. За даними одного дослідження, умови лікування слід обирати із урахуванням індексу важкості пневмонії (ІВП) та вмісту CD4 клітин <sup>23</sup>. Смертність пацієнтів з вищим ІВП зростає, але навіть за відсутності збільшення ризику смертності, зумовленого високим ІВП, вміст CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup> асоціюється із збільшенням ризику смерті <sup>23</sup>. Беручи до уваги цей факт, рекомендується пропонувати лікування в умовах стаціонару

пацієнтам із ПЛП за вмісту CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, обираючи місце лікування у разі вищого вмісту CD4 клітин, рекомендується базуватись на значенні ІВП<sup>49</sup>. Фактично, у низці випадків серед 118 госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ПЛП, у 62% пацієнтів оцінка за ІВП становила I та II, хоча неінфіковані пацієнти із захворюванням такого ступеня важкості, як правило, госпіталізуються рідко<sup>50</sup>. В іншому дослідженні у 40% госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів із групи низького ризику за ІВП вміст CD4 клітин становив  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>.<sup>23</sup>

Головні принципи лікування позалікарняної бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є такими ж, як у неінфікованих пацієнтів<sup>24</sup>. Як описано у розділі «Діагностика», зразки, необхідні для діагностики, слід брати до початку антибіотикотерапії. Втім терапію із застосуванням антибіотиків слід призначати якомога швидше, до отримання результатів діагностичного дослідження.

***Емпірична терапія із застосуванням антибіотиків, залежно від місця лікування та важкості захворювання***

#### **Амбулаторне лікування**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, за отримання амбулаторного лікування, слід призначати бета-лактамі антибіотики для перорального застосування + макроліди для перорального застосування (АІ) або фторхінолони для перорального застосування(АІ). Рекомендованими бета-лактамі антибіотиками є амоксицилін або амоксицилін-клавулат у високій дозі; альтернативою є цефподоксим або цефуроксим. Рекомендованими макролідами є азитроміцин або кларитроміцин. Доксициклін є альтернативою макролідам (СІІ). Рекомендованими респіраторними фторхінолонами для перорального застосування є моксифлоксацин або левофлоксацин.

Респіраторні фторхінолони для перорального застосування (моксифлоксацин або левофлоксацин) слід застосовувати у терапії пацієнтів із алергією на пеніцилін (АІ).

Респіраторні фторхінолони активні також щодо *M. tuberculosis*. Отже, у пацієнтів, хворих на ТБ, які отримують фторхінолони як монотерапію, можлива початкова парадоксальна відповідь, внаслідок чого можливе запізнiле діагностування ТБ та початку належної багатокомпонентної терапії в зв'язку із ТБ, збільшення ризику розвитку резистентного до лікарських засобів ТБ, та передача ТБ. Попри це фторхінолони слід застосовувати із обережністю в терапії пацієнтів, у яких підозрюється ТБ, але які не отримують стандартної чотирикомпонентної терапії в зв'язку із ТБ. Зростання частоти резистентних штамів пневмококів свідчить про те, що емпіричну терапію в монотерапії із застосуванням макролідів, **не можна рекомендувати як стандартну (ВІІ)**. Пацієнти, які отримують макроліди в курсі профілактики МАС-захворювання, ніколи не повинні отримувати макроліди як монотерапію, для емпіричного лікування бактеріальної пневмонії, однак, макроліди можуть застосовуватись у комбінованій терапії.

***Коментар робочої групи:*** у зв'язку з високою поширеністю туберкульозу, з метою уникнення резистентності та збереження спектру препаратів другого ряду для лікування туберкульозу, використання фторхінолонів для лікування пневмоній в Україні не рекомендується.

#### **Лікування пацієнтів в умовах стаціонару, не у відділенні інтенсивної терапії**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які отримують лікування в умовах стаціонару, слід вводити внутрішньовенно (в/в) бета-лактамі антибіотики + макроліди (АІ) або внутрішньовенні респіраторні фторхінолони(АІ). Рекомендованими бета-лактамі антибіотиками є цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам. Рекомендованими макролідами є азитроміцин та кларитроміцин. Доксициклін є альтернативою макролідним антибіотикам

(СШ). Рекомендованими респіраторними фторхінолонами є моксіфлоксацин або левофлоксацин. Зміни граничних значень пеніциліну, за застосування в лікуванні не менінгітного пневмококового захворювання, запропоновані Інститутом клінічних та лабораторних стандартів та Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів, дозволяють спеціалістам застосовувати пеніцилін для в/в введення в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів із підтвердженою пневмококовою пневмонією (ВІІ) <sup>51</sup>.

У терапії пацієнтів із алергією на пеніцилін слід застосовувати респіраторні фторхінолони для в/в введення (моксифлоксацин або левофлоксацин [по 750 мг/добу]) (АІІ).

Враховуючи активність фторхінолонів щодо до *M. tuberculosis*, а також небезпеку їхнього застосування у формі монотерапії у лікуванні хворих на ТБ, про що йшлося вище, фторхінолони слід застосовувати із обережністю в терапії пацієнтів із підозрою на ТБ, які не отримують стандартної чотирикомпонентної терапії в зв'язку із ТБ.

Зростання частоти резистентних штамів пневмококів свідчить, що емпіричну терапію із ізольованим застосуванням макролідів, **не можна рекомендувати як стандартну (ВІІ)**. Пацієнти, які отримують макроліди в курсі профілактики МАС-захворювання, не повинні отримувати макроліди як монотерапію для емпіричного лікування бактеріальної пневмонії, проте макроліди можуть застосовуватись в комбінованій терапії.

#### **Лікування у відділенні інтенсивної терапії**

Пацієнтам у відділеннях інтенсивної терапії емпірична монотерапія не проводиться, навіть із застосуванням фторхінолонів, оскільки ефективність цієї методики не доведена. В одному дослідженні проведення пацієнтам двокомпонентної терапії (бета-лактамі антибіотики + макроліди) асоціювалось із зниженням смертності хворих на пневмококову пневмонію із бактеріємією, зокрема і пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії <sup>52</sup>. Для пацієнтів із важкою пневмонією, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, слід застосовувати бета-лактамі антибіотики для в/в введення +/або азитроміцин, в/в (АІІ), або респіраторні фторхінолони для в/в введення (моксифлоксацин або левофлоксацин [по 750 мг/добу]) (ВІІ).

У більшості випадків ПЛП рекомендовані емпіричні схеми є адекватними. Винятком є ПЛП через інфікування *P. aeruginosa* та *S. aureus* (зокрема позалікарняним MRSA), випадки якого спостерігаються частіше. Ураження обома патогенами можливе лише в специфічних епідеміологічних ситуаціях, за ураження спостерігається чітка клінічна картина, в зв'язку з якою можливе емпіричне призначення антибіотиків. Діагностичні тести (бактеріоскопія забарвлених за Грамом препаратів та посіву харкотиння), як правило, високорезультативні для цих патогенних мікроорганізмів, за негативного результату тестів емпіричну терапію можливо одразу відмінити.

#### **Емпіричне лікування за захворювання, збудником якого є *Pseudomonas aeruginosa***

За наявності факторів ризику інфікування *Pseudomonas* слід застосовувати антипневмококові, бета-лактамі антибіотики + ципрофлоксацин або левофлоксацин (дозою по 750 мг), активні у відношенні синьогнійної палички (ВІІ). Рекомендованими бета-лактамі антибіотиками є піперацилін-тазобактам, цефепім, іміпенем або меропенем. Альтернативою є антипневмококові бета-лактамі антибіотики + аміноглікозид та азитроміцин, активні щодо синьогнійної палички (ВІІ), або антипневмококові бета-лактамі антибіотики + аміноглікозид та антипневмококові фторхінолони, активні щодо синьогнійної палички (ВІІ). В терапії пацієнтів із алергією на пеніцилін, замість бета-лактамі антибіотиків можливе застосування азтреонаму (ВІІ).

#### **Емпіричне лікування за захворювання, збудником якого є *Staphylococcus aureus***

За наявності факторів ризику інфікування *S. aureus*, числі поміж ними і позалікарняними

штамами MRSA, до антибіотиків слід додавати ванкоміцин або лінезолід (ВІІ). Хоча така схема стандартно не рекомендована, за важкої некротизуючої пневмонії можливе додання кліндаміцину (до ванкоміцину, але не до лінезоліду), щоб мінімізувати продукцію бактеріальних токсинів (СІІІ).

### **Терапія, спрямована на усунення патогенних мікроорганізмів**

Після ідентифікації збудника пневмонії надійними мікробіологічними методами, протимікробну терапію слід модифікувати; лікування слід спрямувати безпосередньо на виявлений мікроорганізм.

### **Перехід з внутрішньовенної на пероральну терапію**

Можливість переведення на пероральну терапію пацієнтів із ПЛП, які отримують в/в антибіотикотерапію, слід розглядати після клінічного покращення, якщо пацієнт здатен ковтати, переносить лікарські засоби в формі для перорального застосування, та за непорушених функцій шлунково-кишкового тракту. Запропонованими критеріями клінічного стабільного стану є температура (визначається в ротовій порожнині)  $< 37,8^{\circ}$ , частота серцебиття  $< 100$  ударів/хвилину, частота дихання  $< 24$  вдихів/хвилину, систолічний артеріальний тиск  $\geq 90$  мм рт.ст., та насиченість киснем за нормального дихання  $> 90\%$  або частковий тиск кисню в артеріальній крові ( $\text{PaO}_2$ )  $> 60$  мм рт.ст.<sup>24</sup>.

### **Особливості початку антиретровірусної терапії**

Наявність гострої опортуністичної інфекції (ОІ), зокрема бактеріальної пневмонії, збільшує нагальність в призначенні АРТ. В одному рандомізованому, контрольованому дослідженні раннє призначення АРТ після розвитку ОІ, між ними і бактеріальних інфекцій, забезпечило уповільнення прогресування СНІДу та смерті, порівняно із пізнішим початком АРТ<sup>53</sup>. Отже, якщо пацієнт ще не отримує АРТ, АРТ слід призначати якомога швидше після початку бактеріальної пневмонії (АІ).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Клінічна відповідь на належну антитимікробну терапію у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих пацієнтів є подібною<sup>54</sup>. Клінічна відповідь (тобто, зниження лихоманки та зниження інтенсивності симптомів з боку респіраторної системи, покращення стану за результатами лікарського обстеження та лабораторних досліджень), як правило, спостерігається через 48–72 години після початку належної антимікробної терапії. Наявність важкої ВІЛ-інфекції, із вмістом CD4 клітин на рівні  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, та виявлення синьогнійної палички в ролі збудника є прогностичними факторами того, що для досягнення клінічної стабільності знадобиться термін понад 7 днів, тимчасом на фоні АРТ клінічна стабільність досягається швидше<sup>49</sup>. Як правило, рентгенологічне покращення спостерігається після клінічного покращення.

Інформація про випадки запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), асоційованого із бактеріальними респіраторними захворюваннями, за отримання АРТ ВІЛ-інфікованими пацієнтами, відсутня.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

За відсутності відповіді на належну антитимікробну терапію необхідне подальше обстеження пацієнта, для виявлення інших інфекційних або неінфекційних причин порушення респіраторних функцій. Обов'язковою є перевірка на ТБ ВІЛ-інфікованих пацієнтів із захворюванням легень.

### **Профілактика рецидиву**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам потрібне введення пневмококової вакцини та вакцини проти грипу. Хіміопротекція, із застосуванням антибіотиків, для запобігання рецидиву

бактеріальної респіраторної інфекції, не рекомендована внаслідок можливості розвитку резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів та токсичного впливу лікарських засобів.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Діагностика бактеріальних інфекцій респіраторного тракту під час вагітності є такою ж, як у не вагітних жінок; за проведення рентгенологічних обстежень потрібний належний захист живота. Лікування бактеріальних інфекцій респіраторного тракту вагітних та не вагітних жінок є однаковим, за певними винятками. Кларитроміцин не рекомендований як макролідний антибіотик першої лінії, через збільшеного ризику уроджених вад розвитку, виявленого в дослідженнях на тваринах. В двох дослідженнях, кожне із яких залучало принаймні 100 жінок, які отримували кларитроміцин під час першого триместру вагітності, не визначено зростання частоти та специфічності дефектів, хоча в одному із досліджень зазначене збільшення ризику спонтанних абортів<sup>55, 56</sup>. Азитроміцин не викликав уроджених вад розвитку в дослідженнях на тваринах, але досвід його застосування для терапії жінок під час першого триместру вагітності є обмеженим. Якщо є потреба в макролідах під час вагітності, рекомендоване застосування азитроміцину (**ВІІ**). За впливу хінолонів *in utero* у молодих тварин спостерігались ознаки артропатії. Проте, в дослідженнях результатів застосування хінолонів в терапії вагітних жінок не виявлений збільшений ризик уроджених вад розвитку або скелетно-м'язових патологій<sup>57, 58</sup>. Отже, за наявності показань, хінолони можна застосовувати під час вагітності в зв'язку із серйозними респіраторними інфекціями (**СІІ**)<sup>59</sup>.

Доксициклін не рекомендований до застосування під час вагітності через істотний гепатотоксичний вплив та забарвлення зубів і кісток плода. Бета-лактамі антибіотики не асоціюються із тератогенним впливом або зростанням токсичного впливу під час вагітності. За необхідності можуть застосовуватись аміноглікозиди. Існує теоретичний ризик ушкодження нирок або восьмої пари черепно-мозкових нервів плода, але такий ефект не спостерігався у людини, за винятком випадків вживання стрептоміцину (10% ризик) та канаміцину (2% ризик). Досвід застосування лінезоліду в терапії вагітних жінок є обмеженим, але відомо, що засіб не чинить тератогенного впливу на мишей, щурів та кроликів.

Пневмонія під час вагітності асоціюється із збільшенням частоти передчасних пологів. Потрібно проводити моніторинг жінок, хворих на пневмонію після 20 тижня вагітності, для своєчасного виявлення перейм (**ВІ**).

Під час вагітності можливе введення пневмококової вакцини (**АІІ**). Хоча безпека вакцинації під час першого триместру не визначалась, немає інформації про несприятливі наслідки у новонароджених, матерям яких була проведена вакцинація під час вагітності. Можливе застосування також і інактивованої вакцини грипу під час вагітності; вакцинація рекомендована усім вагітним жінкам під час епідемії грипу (**АІІ**). ВІІ-інфікованим пацієнтам не слід вводити живі ослаблені вакцини (**АІІ**). Оскільки введення вакцин асоціюється із тимчасовим зростанням рівня ВІІ РНК в плазмі крові, вакцинація вагітних жінок рекомендована після початку АРТ, для мінімізації зростання рівня ВІІ РНК в плазмі крові, наслідком якого може бути зростання ризику перинатальної передачі ВІІ.

### **Рекомендації щодо профілактики та лікування дисемінованих бактеріальних респіраторних захворювань**

#### **Профілактика захворювань, збудником яких є *Streptococcus pneumoniae***

*Показання для вакцинації із використанням пневмококової вакцини:*

- Усі ВІІ-інфіковані пацієнти, незалежно від вмісту CD4 клітин.

*Рекомендації із вакцинації:*

*Для осіб, яким не проводилась вакцинація із використанням пневмококової вакцини:*

*Рекомендована вакцинація:*

- Однократне введення ПКВ13 (АІ), із подальшим введенням:
- Пацієнтам із вмістом CD4+ клітин  $\geq 200$  клітин/мкл: ППВ23 вводиться не менш ніж через 8 тижнів після введення ПКВ13 (АІІ), або
- Пацієнтам із вмістом CD4 клітин  $< 200$  клітин/мкл: ППВ23 вводиться не менш ніж через 8 тижнів після введення ПКВ13 (СІІІ) або після зростання вмісту CD4 клітин до рівня  $> 200$  клітин/мкл за проведення АРТ (ВІІІ).

*Альтернативна вакцинація:*

- Однократне введення ППВ23 (ВІІ)

*Для осіб, яким раніше вводилась ППВ23:*

- Однократне введення ПКВ13, не швидше ніж через 1 рік після введення ППВ23 (АІІ).

*Ревакцинація, введення ППВ*

- Повторне введення ППВ23 рекомендоване особам у віці 19–64, через  $\geq 5$  років після введення першої дози ППВ (ВІІІ);
- Третя доза вводиться особам у віці понад 65 років, якщо після введення попередньої дози ППВ23 минуло принаймні 5 років (ВІІІ).

*Режим дозування:*

- ПКВ13 – 0,5 мл, в/м
- ППВ23 – 0,5 мл, в/м

**Профілактика грипу, а також бактеріальної пневмонії як ускладнення грипу**

*Показання для вакцинації проти грипу:*

- Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти під час епідемії грипу (АІІІ).

*Вакцинація:*

- Інактивована вакцина грипу, рекомендована під час поточної епідемії (АІІІ).

**Примітка:** Живі ослаблені вакцини грипу протипоказані ВІЛ-інфікованим пацієнтам (АІІІ).

**Лікування позалікарняної бактеріальної пневмонії**

**Примітка:** Емпіричну протимікробну терапію слід починати якнайшвидше пацієнтам із клінічними та рентгенологічними ознаками бактеріальної пневмонії. Рекомендації із емпіричної терапії подані нижче. Схему лікування слід модифікувати після отримання результатів мікробіологічних аналізів та перевірки чутливості збудника до лікарських засобів.

**Емпірична амбулаторна терапія (пероральні засоби)**

*Рекомендована терапія:*

- Бета-лактамі антибіотики + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин (АІІ), або Рекомендовані бета-лактамі антибіотики: амоксицилін у високих дозах або амоксицилін/клавуланат. Альтернативні бета-лактамі антибіотики: цефподоксим або цефуроксим.

- Фторхінолон <sup>а</sup> (АІІ), зокрема для пацієнтів із алергією на пеніцилін
  - Левофлоксацин <sup>а</sup>, дозою 750 мг, п/о, один раз на добу (АІІ), або
  - Моксіфлоксацин <sup>а</sup>, дозою 400 мг, п/о, один раз на добу (АІІ)

*Альтернативна терапія:*

- Бета-лактамі антибіотики (АІІ) + доксициклін (СІІІ)

*Тривалість терапії:*

- Для більшості пацієнтів: 7–10 днів; мінімальна тривалість – 5 днів. Показанням для відміни лікування є відсутність лихоманки протягом 48–72 годин та клінічно стабільний стан.

**Емпірична терапія в умовах стаціонару, але не у відділенні інтенсивної терапії**

**Рекомендована терапія:**

- Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) (АІІ), або
- *Рекомендовані бета-лактамі антибіотики:* цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам
- Фторхінолон <sup>а</sup>, для в/в введення (АІІ), зокрема для пацієнтів із алергією на пеніцилін
- Левофлоксацин <sup>а</sup>, дозою 750 мг, в/в, один раз на добу (АІІ), або
- Моксіфлоксацин <sup>а</sup>, дозою 400 мг, в/в, один раз на добу (АІІ)

**Альтернативна терапія:**

- Бета-лактамі антибіотики для в/в введення (АІІ) + доксициклін (СІІІ).
- За підтвердженої пневмококової пневмонії можливе в/в введення пеніциліну (ВІІІ).

**Емпірична терапія у відділенні інтенсивної терапії**

**Рекомендована терапія:**

- Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + азитроміцин (АІІ), або
- Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + левофлоксацин <sup>а</sup>, дозою 750 мг, в/в, один раз на добу або моксіфлоксацин <sup>а</sup>, дозою 400 мг, в/в, один раз на добу) (АІІ)
- *Рекомендовані бета-лактамі антибіотики:* цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам

**Альтернативна терапія:**

**Для пацієнтів із алергією до пеніциліну:**

- Азтреонам (в/в) + респіраторні фторхінолони для в/в введення (моксифлоксацин, дозою 400 мг, один раз на добу, або левофлоксацин, дозою 750 мг, один раз на добу) (ВІІІ).

**Емпірична терапія для пацієнтів із ризиком пневмонії, збудником якої є синьогнійні палички**

**Рекомендована терапія:**

- Антипневмококові бета-лактамі антибіотики, активні щодо синьогнійної палички + (ципрофлоксацин для в/в введення [400 мг, із інтервалом 8–12 годин] або левофлоксацин, в/в, по 750 мг/добу) (ВІІІ),
- *Рекомендовані бета-лактамі антибіотики:* піперацилін-тазобактам, цефепім, імipенем або меропенем

**Альтернативна терапія:**

- Антипневмококові бета-лактамі антибіотики, активні щодо синьогнійної палички + аміноглікозиди, в/в + азитроміцин, в/в (ВІІІ), або
- Антипневмококові бета-лактамі антибіотики, активні щодо синьогнійної палички + аміноглікозиди, в/в + антипневмококові фторхінолони (моксифлоксацин [дозою 400 мг/на добу], або левофлоксацин [дозою 750 мг/на добу]) (ВІІІ)

**Для пацієнтів із алергією на пеніцилін:**

- Рекомендована заміна бета-лактамічних антибіотиків на азтреонам (ВІІІ)

**Емпірична терапія для пацієнтів із ризиком пневмонії, збудником якої є *Staphylococcus aureus*:**

- Ванкоміцин, в/в або лінезолід (в/в або п/о) додаються до базової схеми (ВІІІ).
- Хоча стандартно таке не рекомендовано, можливе додання кліндаміцину або ванкоміцину (але не лінезоліду) вразі важкої некротизуючої пневмонії, для мінімізації виробітку бактеріальних токсинів (СІІІ).



### Інші рекомендації:

- Ізольоване застосування макролідів у курсі емпіричної терапії, як правило, не рекомендоване внаслідок зростання резистентності пневмококів (ВІІ).
- Пацієнтам, які отримують макроліди в курсі профілактики МАС-захворювання, не слід призначати макроліди в формі монотерапії для емпіричної терапії бактеріальної пневмонії.
- Після ідентифікації збудника належними мікробіологічними методами слід модифікувати антибіотикотерапію, терапія повинна бути спрямована на знищення збудника (ВІІ).
- Переведення пацієнтів із антибіотиків для в/в введення на антибіотики для п/о введення можливе після клінічного покращення стану пацієнта, якщо пацієнт переносить засоби для перорального застосування.
- Хіміопрофілактика із застосуванням антибіотиків, як правило, не рекомендована, внаслідок можливості розвитку резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів та токсичного впливу лікарських засобів.

<sup>a</sup> Респіраторні фторхінолони, як-от левофлоксацин або моксіфлоксацин, є активними також щодо *Mycobacterium tuberculosis*. За вживання пацієнтами із недіагностованим ТБ, фторхінолони можуть змінювати відповідь на лікування, можливе запізніле діагностування ТБ та збільшення ризику резистентності до лікарських засобів. Препарати цієї групи слід застосовувати із обережністю за наявності підозри на ТБ у пацієнтів, які не отримують стандартної чотирикомпонентної терапії в зв'язку із ТБ.

**Скорочення:** ПКВ13 = 13-валентна пневмококова кон'югована вакцина; CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; ППВ23 = 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина; АРТ = антиретровірусна терапія; в/м = внутрішньом'язово; п/о = перорально; в/в = внутрішньовенно; МАС = комплекс *Mycobacterium avium*.

### Літературні джерела

1. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1997;155(1):72-80. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9001292>.
2. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. Sep 28 1995;333(13):845-851. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7651475>.
3. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR. CDC surveillance summaries: Morbidity and mortality weekly report. CDC surveillance summaries / Centers for Disease Control*. Apr 16 1999;48(2):1-22. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412613>.
4. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 2000;162(1):64-67. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903221>.
5. Serraino D, Puro V, Boumis E, et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993-2000. *AIDS*. Sep 26 2003;17(14):2109-2116. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14502014>.
6. Polsky B, Gold JW, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. Jan 1986;104(1):38-41. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3484420>.
7. Burack JH, Hahn JA, Saint-Maurice D, Jacobson MA. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Implications for rational empiric antibiotic therapy. *Arch Intern Med*. 1994;154(22):2589-2596. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7979856&query\\_hl=62&itool=pubmed\\_DocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7979856&query_hl=62&itool=pubmed_DocSum).
8. Miller RF, Foley NM, Kessel D, Jeffrey AA. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax*. Apr 1994;49(4):367-368. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8202910>.
9. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 1995;152(4 Pt 1):1309-1315. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7551387>.

10. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest*. Apr 2000;117(4):1017-1022. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767233>.
11. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis*. Aug 2001;184(3):268-277. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443551>.
12. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia inpatients with HIV infection. *AIDS*. Jan 4 2002;16(1):85-95. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11741166>.
13. Tarp B, Jensen JS, Ostergaard L, Andersen PL. Search for agents causing atypical pneumonia in HIV-positive patients by inhibitor-controlled PCR assays. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. Jan 1999;13(1):175-179. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836344>.
14. Levine SJ, White DA, Fels AO. The incidence and significance of Staphylococcus aureus in respiratory cultures from patients infected with the human immunodeficiency virus. *The American review of respiratory disease*. Jan 1990;141(1):89-93. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297190>.
15. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone USA300 in men who have sex with men. *Annals of internal medicine*. Feb 192008;148(4):249-257. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18283202](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18283202).
16. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Chest*. Jul 2010;138(1):130-136. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20173050](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20173050).
17. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, et al. Declining incidence of invasive Streptococcus pneumoniae infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995-2000. *J Infect Dis*. Jun 15 2005;191(12):2038-2045. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897989>.
18. Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. Jul 11 2005;165(13):1533-1540. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009870>.
19. Osmond DH, Chin DP, Glassroth J, et al. Impact of bacterial pneumonia and Pneumocystis carinii pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. Pulmonary Complications of HIV Study Group. *Clin Infect Dis*. Sep 1999;29(3):536-543. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530443>.
20. Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2006;43(1):90-98. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758423>.
21. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 2000;162(6):2063-2068. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112115>.
22. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*. May 28 1998;12(8):885-893. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631142>.
23. Curran A, Falco V, Crespo M, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med*. Oct 2008;9(8):609-615. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18557951](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18557951).
24. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2007;44 Suppl 2:S27-72. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278083>.
25. Jordano Q, Falco V, Almirante B, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. Jun 1 2004;38(11):1623-1628. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156452>.
26. Hamel MJ, Greene C, Chiller T, et al. Does cotrimoxazole prophylaxis for the prevention of HIV-associated opportunistic infections select for resistant pathogens in Kenyan adults? *Am J Trop Med Hyg*. Sep 2008;79(3):320-330. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784222>.
27. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia, in the United States. *J Infect Dis*. May 1 2001;183(9):1409-1412. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294675>.

28. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiencyvirus-infected patients. *J Infect Dis.* Apr 1996;173(4):857-862. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8603963>.
29. Guerrero M, Kruger S, Saitoh A, et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS.* Oct 1 1999;13(14):1971-1975. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10513657>.
30. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med.* Sep 25 2000;160(17):2633-2638. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999977>.
31. Advisory Committee on Immunization P. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007-September 2008. *Ann Intern Med.* Nov 20 2007;147(10):725-729. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947396>.
32. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine.* May 7 2004;22(15-16):2006-2012. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121313>.
33. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet.* Jun 17 2000;355(9221):2106-2111. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10902624>.
34. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS.* May 21 2004;18(8):1210-1213. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166540>.
35. Centers for Disease C, Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 12 2012;61(40):816-819. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051612>.
36. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* Mar 4 2010;362(9):812-822. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20200385](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20200385).
37. Penaranda M, Falco V, Payeras A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2007;45(7):e82-87. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17806042](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17806042).
38. Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis.* Apr 2008;46(7):1093-1100. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18444830](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18444830).
39. Teshale EH, Hanson D, Flannery B, et al. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998—2003. *Vaccine.* Oct 29 2008;26(46):5830-5834. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18786586](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18786586).
40. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* Aug 6 2010;59(RR-8):1-62. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20689501](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20689501).
41. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet.* May 1 1999;353(9163):1463-1468. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232311>.
42. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med.* Dec 24 1992;327(26):1842-1848. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1448121>.
43. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* Aug 8 1996;335(6):392-398. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676932>.
44. Oldfield EC, 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis.* Mar 1998;26(3):611-619. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9524832>.
45. Crothers K, Griffith TA, McGinnis KA, et al. The impact of cigarette smoking on mortality, quality of life, and comorbid illness among HIV-positive veterans. *J Gen Intern Med.* 2005;20(12):1142-1145. Available

- at[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16423106](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16423106) & query\_hl=100&itool=pubmed\_docsum.
46. Navin TR, Rimland D, Lennox JL, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* Jan 2000;181(1):158-164. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608762>.
47. Justice AC, Lasky E, McGinnis KA, et al. Medical disease and alcohol use among veterans with human immunodeficiency infection: A comparison of disease measurement strategies. *Medical care.* Aug 2006;44(8 Suppl2):S52-60. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849969>.
48. Benard A, Mercie P, Alioum A, et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. *PLoS One.* 2010;5(1):e8896. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126646>.
49. Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med.* May 2010;16(3):201-207. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20154625](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20154625).
50. Malinis M, Myers J, Bordon J, et al. Clinical outcomes of HIV-infected patients hospitalized with bacterial community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis.* Jan 2010;14(1):e22-27. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19586789](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19586789).
51. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis.* Jun 1 2009;48(11):1596-1600. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19400744](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19400744).
52. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 15 2004;170(4):440-444. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15184200](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15184200).
53. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19440326](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19440326).
54. Christensen D, Feldman C, Rossi P, et al. HIV infection does not influence clinical outcomes in hospitalized patients with bacterial community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(4):554-556. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16028168&query\\_hl=88&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16028168&query_hl=88&itool=pubmed_docsum).
55. Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *American journal of perinatology.* 1998;15(9):523-525. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890248>.
56. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* Dec 2000;9(7):549-556. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338912>.
57. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Nov 1996;69(2):83-89. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902438>.
58. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* Jun 1998;42(6):1336-1339. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624471>.
59. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* May 2006;107(5):1120-1138. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648419>.

## Бактеріальні кишкові інфекції

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Частота кишкових інфекцій, збудниками яких є грам-негативні бактерії, у ВІЛ-інфікованих дорослих є, принаймні, в 10 разів більшою, ніж серед загальної популяції, однак, частота є меншою серед пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ) (1–7). Ризик бактеріальної діареї варіює залежно від вмісту CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин), і є найбільшим для хворих на СНІД та/або за кількості CD4 клітин на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (5). Кишковими бактеріями, які найчастіше висівають у ВІЛ-інфікованих дорослих у Сполучених Штатах, є *Salmonella* (зокрема, серотипи *Salmonella enterica* Typhimurium та Enteritidis), *Shigella*, та *Campylobacter*. Збудник діареї *Escherichia coli*, зокрема ентероагрегантна *E. coli*, може сприяти підвищенню важкості діареї (8), але їх роль визначена недостатньо, оскільки для діагностики необхідна високоспеціалізована лабораторія. Інфекції, асоційовані із *Clostridium difficile* (КДІ) часто спостерігаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хоча невідомо, чи асоціюється імунодефіцит із зростанням ризику захворювання, порівняно із традиційними факторами ризику, як-от перебування у лікарняному закладі або отримання антибіотиків. Зростання частоти випадків позалікарняних КДІ у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, які попередньо не отримували антибіотики та не перебували у лікарняному закладі, свідчить про потребу урахування спеціалістом можливості КДІ за діагностики позалікарняної діареї. Дані стосовно ураження *Helicobacter pylori* ВІЛ-інфікованих пацієнтів є обмеженими та не свідчать про зростання ризику для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Інші інфекції, які можуть бути причиною діареї, як-от комплекс *Mycobacterium avium* та цитомегаловірус, розглянуті в інших розділах цієї настанови.

Як і в разі бактеріальних кишкових інфекцій у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, ймовірним джерелом більшості кишкових інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є споживання контамінованої їжі або води (3). Сексуальна активність із можливістю прямого або непрямого фекально-орального контакту також збільшує ризик інфікування, зокрема такими збудниками, як *Shigella* (9) та *Campylobacter* (10) (докладніша інформація подана у Додатку А. «Рекомендації, що допоможуть ВІЛ-інфікованим пацієнтам уникнути зараження, або інфікування опортуністичними патогенами»). Асоційовані із ВІЛ зміни імунних функцій слизових оболонок кишківника або цілісності стінок кишківника, а також прийом засобів для зниження кислотності, також можуть сприяти розвитку кишкових бактеріальних інфекцій.

**Коментар робочої групи:** дані щодо частоти висівання окремих збудників у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Україні відсутні.

### Клінічні прояви

Трьома основними клінічними синдромами інфікування грам-негативними кишковими бактеріями у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є:

- Гастроентерит, який не потребує лікування;
- Діарейний синдром тяжкого ступеня важкості або більшої тривалості, можливо, у поєднанні з лихоманкою, наявністю крові у випорожненнях та схудненням, а також
- Бактеріємія, асоційована із позакишковим ураженням, із супутнім або попереднім шлунково-кишковим захворюванням, або без нього (11–14).

Важка позалікарняна діарея визначається, як  $\geq 6$  рідких випорожнень (рідкі випорожнення визначаються, як випорожнення, які приймають форму посудини) на добу, із іншими ознаками захворювання, як-от наявність крові у випорожненнях, ортостатична гіпотонія або лихоманка,

або без них. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів ризик важкого перебігу важкої форми захворювання зростає із збільшенням ступеня імунодефіциту (1, 3, 4, 15). Всебічно описані випадки рецидивів захворювання, збудником якого є *Salmonella* або інші грам-негативні кишкові патогенні бактерії, після належного лікування, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (16–18).

### Діагностика

Обстеження пацієнтів із діарейним синдромом повинне включати визначення повної історії зараження (дивись нижче); оцінка отримуваних лікарських засобів, враховуючи, що діарея може бути побічною реакцією на деякі антиретровірусні препарати та антибіотики; визначення кількісних характеристик захворювання за частотою випорожнень, їх об'єму, тривалості діареї та наявності крові в випорожненнях; а також асоційованих ознак та симптомів, наприклад, наявність та тривалість лихоманки. Фізикальний огляд повинен включати визначення температури тіла та оцінку зневоднення та нутритивного статусу.

Діагноз кишкової інфекції, збудником якої є грам-негативні бактерії визначається за результатами посіву калу та крові. Оскільки частота випадків бактеріємії, асоційованої із гастроентеритом, збудником якої є *Salmonella*, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є високою, зокрема у пацієнтів із важким захворюванням, необхідне отримання зразків крові у пацієнтів із діареєю, що супроводжується лихоманкою. За шигельозу посів крові є доцільним, але позитивний результат отримують рідше ніж за сальмонельозу.

Іншими збудниками захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хоча із меншою частотою, є види *Campylobacter*, відмінні від *jejunocoli*, як-от *Campylobacter fetus*, *Campylobacter upsaliensis* та *Campylobacter lari*, а також кишково-печінкові види *Helicobacter* (*Helicobacter cinaedi* та *Helicobacter fennelliae*), які спочатку описувались як види *Campylobacter*. За посіву крові, як правило, отримують ріст цих бактерій, але їх виявлення за проведення стандартного посіву калу більшістю лабораторій є малоімовірним, оскільки для росту цих мікроорганізмів із складними харчовими потребами необхідні особливі умови.

Аналіз зразка калу для виявлення токсинів *C. difficile* або аналіз методом полімеразної ланцюгової реакції є стандартом для пацієнтів, які нещодавно отримували або отримують антибіотики (зокрема в курсі протимікробної профілактики) або хіміотерапію в зв'язку із онкологічним захворюванням; пацієнтів, які отримували лікування в умовах стаціонару протягом попередніх 4–6 тижнів (або перебувають в стаціонарі); пацієнтів, які мешкають в закладах для хронічних хворих; пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні < 200 клітин/мм<sup>3</sup>; пацієнтів, які отримують засоби для зниження кислотності; а також пацієнтів із позалікарняною діареєю середнього або високого ступеня важкості (19). Для виявлення токсинів найчастіше застосовуються тести на основі імуноферментних методів, чутливість яких є низькою. Методи полімеразної ланцюгової реакції або імуноферментного аналізу для виявлення антигену глутаматдегідрогенази (необхідне повторне проведення тесту для підтвердження попереднього результату) рекомендовані для застосування. Однак лише зразки діарейного стільця мають бути тестовані на *C. Difficile*, щоб обмежити виявлення безсимптомної колонізації. Незалежно від застосованого тесту, діагноз КДІ має ґрунтуватись на дбайливому відборі популяції для тестування та порівнянні результатів клінічних та лабораторних досліджень.

Ендоскопічне обстеження, як правило, слід проводити лише в разі не виявлення збудника за результатом посіву калу, мікроскопічного дослідження, аналізу для виявлення токсину *C. difficile*, та посіву крові, або в разі невдачі діагностичної терапії. Ендоскопія із біопсією може бути рекомендована для етіологічної діагностики за наявності інфекцій, відмінних від кишкових бактерій, зокрема криптоспоридіозу, мікроспоридіозу, цитомегаловірусної інфекції або гастроентериту, збудником якого є комплекс *Mycobacterium avium*, або неінфекційних

причин симптомів з боку ШКТ.

Спеціалістам слід пам'ятати про можливість захворювань, які передаються статевим шляхом. За певних ректальних захворювань, які передаються статевим шляхом (як-от проктит, збудником якого є *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoeae*), можливі симптоми, схожі на симптоми коліту, збудником якого є *Salmonella*, *Shigella*, та *Campylobacter*. В випадку пацієнтів із симптомами проктиту або коліту, за відсутності в посіві калу патогенних кишкових бактерій, доцільне проведення діагностичного обстеження для виявлення захворювань, які передаються статевим шляхом, із проведенням аноскопії, посіву та біопсії.

### Профілактика зараження

Ризик кишкового захворювання виникає внаслідок численних епідеміологічних контактів. Найчастішими є споживання контамінованої їжі або води та фекально-оральний шлях зараження (детальні рекомендації із профілактики, пов'язані із ризиком зараження через їжу або воду, у подорожах, внаслідок контактів із домашніми тваринами подані в Додатку А. «Рекомендації, що допоможуть ВІЛ-інфікованим пацієнтам уникнути зараження або інфікування опортуністичними патогенами»). Відповідальність за надання порад та інформації стосовно таких ризиків покладена на лікуючого лікаря. Клінічний стан пацієнта та інформація щодо вмісту CD4 клітин може допомогти лікарю визначити найдоречніші рекомендації щодо профілактики. Для пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, або зі СНІД-індикаторним захворюванням в анамнезі (20) ризик кишкового захворювання є найбільшим (5); проте підвищений ризик, невизначеного ступеня та тривалості, можливий і у пацієнтів із менш важким імунodefіцитом, зокрема у для пацієнтів, які отримують АРТ.

Пацієнтам слід рекомендувати регулярно мити руки водою із милом або засобами на основі спирту, для зниження ризику кишкової інфекції (АІІ). Коли йдеться про профілактику кишкової інфекції, перевагу слід надавати воді та милу, а не засобам на основі спирту, які не вбивають спори *C. difficile* і характеризуються лише частковою активністю стосовно норовірусу та криптоспоридій (АІІ). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід рекомендувати мити руки після потенційного контакту із фекаліями людини, наприклад, за відвідування туалету, зміни пелюшок дитині, контактуючи із особою, хворою на діарею; після контактів із хатніми або іншими тваринами; після роботи в саду або інших контактів із ґрунтом; перед приготуванням їжі та перед вживанням їжі; до та після статевих стосунків (АІІ). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати незахищених статевих стосунків, як-от анальний секс та орально-анальні контакти, за яких можливе потрапляння фекалій в рот, на додаток до миття рук, їм слід радити користуватись бар'єрними засобами захисту під час сексу, як-от захисні зубні прокладки, а за можливості, знизити такі контакти (АІІ).

### Профілактика захворювання

Протимікробна профілактика для запобігання бактеріальному захворюванню кишківника, як правило, **не рекомендована**, зокрема особам, які багато подорожують (АІІ). Внаслідок проведення профілактичної протимікробної терапії можливі побічні реакції, розвиток резистентних мікроорганізмів, та зростання ризику КДІ. Однак у рідкісних випадках можна розглядати доцільність протимікробної профілактики із застосуванням фторхінолонів або рифаксиміну, наприклад, у осіб із імунodefіцитом, які багато подорожують, із урахуванням рівня імунodefіциту, місця призначення та тривалості подорожі (СІІ). Жінкам під час вагітності та пацієнтам, які вже отримують триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) (наприклад, для профілактики пневмонії, збудниками якої є *Pneumocystis jirovecii*), TMP-SMX може забезпечувати обмежений захист мандрівників від діареї, (ВІІ). Слід враховувати ризик токсичного впливу TMP-SMX за призначення профілактичної терапії лише в зв'язку із подорожжю.

**Коментар робочої групи:** у зв'язку з високою поширеністю туберкульозу, з метою уникнення розвитку резистентності та збереження спектру препаратів другого ряду для лікування туберкульозу, використання фторхінолонів для профілактики діареї у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Україні не рекомендується.

## **Лікування**

### **Емпірична терапія**

Здебільшого лікування діареї у ВІЛ-інфікованих пацієнтів істотно не відрізняється від лікування імунокомпетентних пацієнтів. Вибір терапії залежить від оцінки ступеня важкості діареї та ступеня дегідратації. Пацієнтам слід повідомляти про важливість забезпечення належної гідратації, за наявності показань потрібне внутрішньовенне (в/в) введення регідратаційних розчинів (АІІ). Оскільки за діареї можлива тимчасова мальабсорбція або непереносимість лактози, доречним може бути дотримання дієти, уникання жирів, молочних продуктів та складних вуглеводів (ВІІ). Ефективність та безпека отримання ВІЛ-інфікованими пацієнтами із діарейним синдромом пробіотиків або протидіарейних засобів належним чином не досліджувалась (21). Не слід застосовувати протидіарейні засоби при підозрі на запальну діарею, зокрема КДІ (ВІІ).

Після забору зразків калу для діагностичної оцінки, початок та тривалість емпіричної протимікробної терапії залежить від вмісту CD4 клітин та клінічної картини. Уразі забору зразків калу слід провести визначення чутливості до антибіотиків, для підтвердження вибору антибіотика. Подальші дослідження не потрібні, а також не потрібне інше лікування, окрім пероральної регідратації, наприклад, у пацієнтів з рівнем CD4 клітин  $> 500$  клітин/мм<sup>3</sup>, у яких рідкі випорожнення тривають упродовж 1–2 днів та не супроводжуються лихоманкою або наявністю крові у випорожненнях. Однак короткотривалий курс антибіотиків може бути показаний ВІЛ-інфікованим пацієнтам із вмістом CD4 клітин 200-500 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо діарея є причиною зниження якості життя або непрацездатності. Пацієнтам із просунутою стадією ВІЛ-інфекції, тобто із вмістом CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, або із супутнім СНІД-індикаторним захворюванням, із клінічно важкою діареєю (тобто,  $\geq 6$  випорожнень на добу, наявність крові в випорожненнях та/або супутня лихоманка або озноб) слід проводити діагностичне обстеження, щоб визначити етіології діареї та призначати протимікробну терапію. Доцільним є призначення емпіричної терапії із застосуванням ципрофлоксацину (АІІ). Альтернативними засобами є цефтріаксон для в/в введення або цефотаксим для в/в введення (ВІІ). Пізніше терапія повинна бути скоригована із урахуванням результатів діагностичного обстеження. Вразі стійкої діареї (наприклад, тривалістю понад 14 днів), за відсутності інших клінічних ознак важкого захворювання, як-от наявність крові у випорожненнях або зневоднення, необхідне обстеження, терапія коригується одразу після підтвердження діагнозу.

Діарея є одним із найчастіших захворювань при подорожах за кордон. Резистентність кишкових патогенних бактерій до протимікробних засобів є важливою проблемою охорони здоров'я за межами Сполучених Штатів. Наприклад, в 2007 році 85% ізолятів *S. Jejuni*, виявлених в Південно-східній Азії, були резистентними до фторхінолонів (22). Спеціалістам слід враховувати можливість наявності резистентного збудника за призначення емпіричної терапії ВІЛ-інфікованим пацієнтам, у яких виникає діарея під час подорожі або після повернення до Сполучених Штатів.

### **Терапія, рекомендована із урахуванням збудника**

#### ***Salmonella spp.***

Імунокомпетентні особи, неінфіковані ВІЛ, часто не потребують лікування в зв'язку із



гастроентеритом, збудником якого є мікроорганізми роду *Salmonella*, оскільки це захворювання, як правило, не потребує лікування, більше того, за отримання лікування пацієнт довше залишається носієм інфекції. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, навпаки, більшість спеціалістів рекомендують лікувати усіх пацієнтів із захворюванням, збудником якого є *Salmonella*, (АІІІ), хоча клінічні дослідження для порівняння результатів протимікробної терапії та плацебо не проводились. Важливо зазначити, що ВІЛ-інфекція збільшує ризик бактеріємії, за наявності *Salmonella* в крові пацієнтів, у від 20- до 100 разів, а смертність – до 7 разів порівняно із пацієнтами, неінфікованими ВІЛ (1, 23).

Антибіотиками, рекомендованими для терапії першої лінії в зв'язку із *Salmonella*, є фторхінолони (АІІІ). Перевагу слід надавати ципрофлоксацину (АІІІ) (24). Інші фторхінолони, як-от левофлоксацин та моксіфлоксацин, ймовірно, є ефективними у лікуванні сальмонельозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але результати їх застосування в клінічних дослідженнях не визначались (ВІІІ). Залежно від чутливості до антибіотиків, альтернативою фторхінолонам є TMP-SMX або цефалоспорины широкого спектру дії, як-от цефтріаксон або цефотаксим (ВІІІ).

Оптимальна тривалість терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів із сальмонельозом не визначена. Для пацієнтів із вмістом CD4 клітин на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, із неважким гастроентеритом, за відсутності бактеріємії, достатньою є терапія тривалістю 7–14 днів. За наявності бактеріємії, 14 днів може бути достатньо, за умови підтвердження усунення бактеріємії. Триваліша терапія потрібна за стійкої бактеріємії або за наявності ускладнення захворювання, тобто за наявності метастатичних вогнищ (ВІІІ). Для пацієнтів із пізніми стадіями ВІЛ-інфекції (тобто із вмістом CD4 клітин на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>), як правило, рекомендоване лікування антибіотиками тривалістю 2–6 тижнів (СІІІ) (25). У окремих пацієнтів із бактеріємією, асоційованою із сальмонельозом, лихоманка може зберігатись протягом 5–7 днів, всупереч ефективній терапії.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів бактеріємія, асоційованою із сальмонельозом, яка зазвичай спостерігається на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції і потребує клінічного моніторингу після лікування, для своєчасного виявлення рецидиву (ВІІІ). Маніфестаціями рецидиву є бактеріємія або локалізоване вогнище інфекції, зокрема внутрішньочеревні, ендотеліальні вогнища, ураження сечовивідних шляхів, м'яких тканин, кісток та суглобів, легенів або оболонок мозку. Доцільність вторинної профілактики слід розглядати за наявності рецидивної бактеріємії, асоційованої із сальмонельозом (СІІІ), а також за рецидивного гастроентериту (з бактеріємією або без неї) та при за вмісту CD4 клітин на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> за наявності важкої діареї (СІІІ). Користь такої вторинної профілактики не визначалась, слід завжди порівнювати можливу користь із ризиком довготривалого отримання антибіотиків. Рецидивна бактеріємія, асоційована із сальмонельозом, є СНІД-індикаторним захворюванням (26) і передбачається, що пригнічення реплікації ВІЛ внаслідок АРТ знижує ризик рецидивного захворювання. Після усунення ознак сальмонельозу за наявності відповіді на АРТ, із стабільним підвищенням вмісту CD4 клітин до рівня  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, вторинну профілактику сальмонельозу, ймовірно, можна припинити (СІІ) (7). Спеціалістам слід також пам'ятати, що рецидив може свідчити про розвиток резистентності до протимікробних заходів, застосованих у лікуванні.

### ***Shigella spp.***

Терапія в зв'язку із інфекційними захворюваннями, збудниками яких є мікроорганізми роду *Shigella*, рекомендована як для зменшення тривалості захворювання, так і зменшення ризику зараження оточуючих (АІІІ) (24). Рекомендоване застосування фторхінолонів, оптимально – ципрофлоксацину, впродовж 7–10 днів (АІІІ). Залежно від чутливості до антибіотиків, альтернативою є TMP-SMX (7–10 днів) або азитроміцин (5 днів) (ВІІІ). Дослідження результатів застосування азитроміцину в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на

шигеліоз, не проводились, рекомендація базується на екстраполяції обмежених даних, отриманих для імунокомпетентних пацієнтів (27). Рекомендації щодо лікування бактеріємії, асоційованої із шигеліозом, є менш ґрунтовними, але видається доцільним збільшити тривалості терапії до 14 днів (ВІІ). Азитроміцин **не рекомендований** для лікування бактеріємії, асоційованої із шигеліозом (АІІ). Постійна супресивна або підтримувальна терапія в зв'язку із першим епізодом інфікування мікроорганізмами роду *Shigella* **не рекомендована** (ВІІІ). Можливі рецидиви інфекції, зокрема у осіб із вмістом CD4 клітин на рівні < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, в таких випадках рекомендоване збільшення терміну протимікробної терапії до 6 тижнів (ВІІІ). Як і вразі інфекцій, збудниками яких є мікроорганізми роду *Salmonella*, очікується, що супресія реплікації ВІЛ завдяки АРТ знижує ризик рецидиву шигеліозу.

### ***Campylobacter spp.***

Оптимальна терапія кампілобактеріозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначена недостатньо. Рекомендоване проведення посіву та визначення чутливості ізолятів *Campylobacter* до антибіотиків (ВІІІ); в 2011 році 24% ізолятів *Campylobacter*, отриманих у Сполучених Штатах, були резистентними до фторхінолонів (<http://www.cdc.gov/NARMS>). Пацієнтам з неважким захворюванням та вмістом CD4 клітин > 200 клітин/мм<sup>3</sup> окремі спеціалісти пропонують утримуватись від лікування, крім випадків збереження симптомів протягом більш ніж кількох днів (СІІІ). За кампілобактеріозу, низького або середнього ступеня важкості, доцільним є призначення фторхінолону, як-от ципрофлоксацин, на 7–10 днів (за чутливості до нього виділених мікроорганізмів) або азитроміцину, на 5 днів (ВІІІ). Дослідження результатів застосування азитроміцину в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на кампілобактеріоз, не проводились, рекомендація базується на екстраполяції обмежених даних, отриманих для імунокомпетентних пацієнтів (28). Пацієнти із бактеріємією, асоційованою із кампілобактеріозом, повинні отримувати фторхінолон, за чутливості до нього отриманих ізолятів, упродовж 14 днів (ВІІІ). Азитроміцин **не рекомендований** для лікування бактеріємії, асоційованої із кампілобактеріозом (АІІІ). Додавання другого активного засобу, як-от аміноглікозид, може бути доцільним в терапії таких пацієнтів для зниження ризику розвитку резистентності до антибіотиків (ВІІІ). Вибір антибіотиків має ґрунтуватись на результатах визначення чутливості до них мікроорганізмів. Постійна супресивна або підтримувальна терапія в зв'язку із першим епізодом інфікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів мікроорганізмами роду *Campylobacter* **не рекомендована** (ВІІІ). Однак можливі рецидиви інфекції, зокрема у осіб із вмістом CD4 клітин на рівні < 200 клітин/мм<sup>3</sup>. За рецидиву рекомендоване збільшення терміну протимікробної терапії до 2–6 тижнів (ВІІІ). Як і уразі інфекцій, збудниками яких є мікроорганізми роду *Salmonella*, очікується, що супресія реплікації ВІЛ завдяки АРТ знижує ризик рецидиву інфекцій, збудниками яких є представники роду *Campylobacter*.

### ***Clostridium difficile***

Лікування КДІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є таким же, як і пацієнтів, не інфікованих ВІЛ. Настанови із лікування КДІ були опубліковані (29), для отримання докладнішої інформації слід звернутись до них.

*Багатофакторний аналіз двох нещодавніх ідентичних багатоцентрових (91 сайт в Сполучених Штатах та Канаді; 109 сайтів в Європі), рандомізованих подвійних сліпих досліджень за участю 537 пацієнтів, не інфікованих ВІЛ з КДІ (278 і 259 осіб отримували лікування, відповідно, метронідазолом і ванкоміцином) виявлено, що ванкоміцин, перевершує метронідазол у досягненні клінічного результату [OR 1.575 (1.035, 2.396), P = 0,034].*

*Розподіл за ступенем тяжкості захворювання КДІ показав покращення на 4,0% (помірний), 8,3% (середній) і 12,2% (важкої) клінічних показників за лікування ванкоміцином. (37). З огляду на результати дослідження і більш ранні дані (38,) ванкоміцин (АІ) рекомендується для*

лікування ВІЛ-інфікованих осіб з КДІ за можливим винятком легкої КДІ, де лікування метронідазолом (СІ) може забезпечити клінічний успіх. Лікування рецидивної КДІ у ВІЛ-інфікованих хворих є так само, як у хворих, не інфікованих ВІЛ. Обмежені дані дозволяють припустити, що терапія фекальною мікрофлорою може бути успішною і безпечною для лікування рецидиву КДІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (СІІІ) (39) Вплив АРТ на виникнення рецидиву КДІ невідомий. (review from August 18, 2015)

### **Особливості початку АРТ**

За призначення АРТ слід дотримуватись стандартних рекомендацій. Наявність діареї слід враховувати лише з огляду на здатність до ковтання та абсорбції лікарських засобів. За рецидивних кишкових інфекцій та/або бактеріємії, асоційованій із *Salmonella*, доцільність якнайшвидшого призначення АРТ не залежить від вмісту CD4 клітин, іншими словами, наявність кишкової інфекції не є приводом для відтермінування початку АРТ (ВІІ).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Необхідний ретельний моніторинг відповіді на терапію, яка клінічно визначається зниженням інтенсивності системних ознак та симптомів, припиненням діареї, стерилізацією інфікованих тканин або рідин організму, як-от кров. Подальший посів калу для демонстрації очищення організму від збудника, за відсутності клінічних симптомів, не потрібний. Таке дослідження може бути потрібним, якщо відповідно до вимог органів охорони здоров'я необхідна демонстрація мікробіологічної санації, наприклад для робітників медичних закладів або співробітників харчової промисловості.

Відсутні повідомлення про випадки запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), асоційовані із лікуванням бактеріальних кишкових інфекцій.

### **Заходи у разі невдачі терапії**

Доцільність другого посіву калу слід розглядати за відсутності клінічної відповіді на належну протимікробну терапію. У разі стійкої або рецидивної діареї всупереч терапії, слід проводити обстеження для виявлення іншої кишкової інфекції, із урахуванням імунного статусу пацієнта, і в усіх випадках слід підозрювати наявність *C.difficile* або розвиток резистентності до протимікробних засобів.

Дані спостережень свідчать, що концентрація лікарського засобу в плазмі крові (наприклад, ципрофлоксацину) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може знижуватись внаслідок діареї або мальабсорбції (30, 31). Слід уникати одночасного застосування хінолонів із антацидними засобами, які містять магній або алюміній, або із препаратами кальцію, цинку або заліза, оскільки вони перешкоджають абсорбції антибіотиків. Хоча потрібні масштабніші проспективні дослідження для визначення впливу важкої діареї на абсорбцію антибіотиків, видається доречним призначення антибіотиків для в/в введення пацієнтам в клінічно нестабільному стані (АІІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Фармакологічне лікування рецидивних кишкових інфекцій описане в розділах, присвячених терапії із урахуванням збудника. Як зазначалось вище, слід розглянути доцільність вторинної профілактики за наявності рецидивної бактеріємії, асоційованій із *Salmonella* (СІІІ), а також із рецидивним шигельозом (ВІІІ) або кампілобактеріозом (ВІІ).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Діагностика бактеріальної кишкової інфекції у вагітних жінок здійснюється так само, як у не вагітних. Лікування бактеріальної кишкової інфекції у вагітних жінок є таким же, як у не вагітних, з певними особливостями. Враховуючи профіль безпеки, за потреби протимікробної терапії, як засоби першої лінії слід застосовувати цефалоспорини або азитроміцин, залежно від збудника та результатів визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків (ВІІІ). У

потомства тварин, які отримували хінолони під час вагітності, виявляли ознаки артропатії. Однак в дослідженнях результатів застосування хінолонів в терапії вагітних жінок не виявлений збільшений ризик уроджених вад розвитку або скелетно-м'язових патологій (32, 33). Отже, із урахуванням результатів визначення чутливості мікроорганізмів, або вразі невдачі терапії першої лінії, хінолони можна застосовувати під час вагітності ВІЛ-інфікованих жінок в зв'язку із бактеріальними кишковими інфекціями, як зазначено вище (VIII). За можливості, застосування TMP-SMX слід уникати під час першого триместру вагітності, оскільки препарат асоціюється із зростанням ризику уроджених вад розвитку, особливо нервової трубки, серцево-судинних дефектів та дефектів сечовипускних шляхів (VIII) (34–36). Спеціалістів із догляду за новонародженими слід інформувати проживання матір'ю сульфаніламідів незадовго до пологів, беручи до уваги теоретичний ризик гіпербілірубінемії або жовтяниці новонароджених.

### Рекомендації щодо лікування бактеріальних кишкових інфекцій

#### Загальні особливості лікування пацієнтів із бактеріальними кишковими інфекціями

- За наявності діареї пацієнти повинні отримувати пероральну або в/в гідратацію (за наявності показань) (AIII).
- Зразки калу для діагностичних досліджень слід брати до початку емпіричної протимікробної терапії.
- Для вибору антибіотика необхідна перевірка чутливості збудника до антибіотиків.
- Ризик бактеріальної кишкової інфекції збільшується за зниження вмісту CD4 клітин до рівня  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>. За зниження вмісту CD4 клітин зростає і ризик бактеріемії.
- Слід уникати застосування протидіарейних засобів при підозрі на запальну діарею, зокрема викликану *Clostridium difficile* (VIII).
- За відсутності відповіді через 5–7 днів слід розглянути доцільність проведення наступного посіву калу для перевірки чутливості збудника до антибіотиків, також потрібне застосування інших методів для виявлення кишкових патогенних мікроорганізмів (наприклад визначення токсинів, молекулярні методи), визначення альтернативного діагнозу, резистентності до антибіотиків або лікарської взаємодії.

Ефективна АРТ може знизити частоту, ступінь важкості та рецидиви бактеріальних кишкових інфекцій.

#### Емпірична терапія бактеріальної кишкової інфекції (в очікуванні результатів діагностичних досліджень)

Для пацієнтів із глибокою ВІЛ-інфекцією (вміст CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> або є супутнє СНІД-індикаторне захворювання) та клінічно важкою діареєю ( $\geq 6$  випорожнень на добу або наявність крові в випорожненнях та/або супутньою лихоманкою чи ознобом).

Рекомендована терапія:

- Ципрофлоксацин, дозою по 500–750 мг, п/о (або 400 мг, в/в), через кожні 12 годин (AIII)

Альтернативна терапія:

- Цефтріаксон, в/в, по 1 г, через кожні 24 години (VIII).
- Цефотаксим, в/в, по 1 г, через кожні 8 годин (VIII).

**Примітка:** слід розглянути доцільність в/в введення антибіотиків в умовах стаціонару за наявності у пацієнта істотної нудоти, блювоти, діареї, порушення електролітного балансу, ацидозу, нестабільності артеріального тиску, та/або клінічних ознак важкого захворювання.

Пацієнтам із стійкою діареєю ( $> 14$  днів), за відсутності інших важких клінічних порушень (наприклад зневоднення, наявності крові в випорожненнях), можна не призначати антибіотики до підтвердження діагнозу.

Діарея є частим захворюванням у подорожах за кордон. Резистентність кишкових патогенних бактерій до протимікробних засобів є важливою проблемою охорони здоров'я за межами Сполучених Штатів. Спеціалістам слід враховувати можливість наявності резистентного збудника, призначаючи емпіричну терапію ВІЛ-інфікованим пацієнтам, у яких виникає діарея під час подорожі або після повернення до Сполучених Штатів.

### **Лікування сальмонельозу**

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на сальмонельоз, слід призначати антибіотики, враховуючи високий ризик бактеріємії (**AIII**)

*Рекомендована терапія в зв'язку із гастроентеритом, асоційованим із сальмонельозом, з бактеріємією чи без неї:*

- Ципрофлоксацин, дозою по 500–750 мг, п/о (або по 400 мг, в/в), через кожні 12 годин (**AIII**).

*Альтернативна терапія:*

- Левофлоксацин, дозою по 750 мг (п/о або в/в), через кожні 24 години (**BIII**), або
- Моксифлоксацин, дозою по 400 мг (п/о або в/в), через кожні 24 години (**BIII**), або
- Триметоприм, дозою по 160 мг/сульфаметоксазол, по 800 мг (п/о або в/в), через кожні 12 години (**BIII**), або
- Цефтріаксон, в/в, по 1 г, через кожні 24 години (**BIII**), або
- Цефотаксим, в/в, по 1 г, через кожні 8 годин (**BIII**).

Тривалість терапії в зв'язку із гастроентеритом без бактеріємії

- За вмісту CD4 клітин  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup>: 7–14 днів (**BIII**);
- За вмісту CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>: 2–6 тижнів (**BIII**)

Тривалість терапії в зв'язку із гастроентеритом із бактеріємією

- За вмісту CD4 клітин  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup>: 14 днів (**AIII**); триваліша терапія за стійкої бактеріємії або ускладненої інфекції (наприклад, наявність метастатичних вогнищ інфікування) (**BIII**);
- За вмісту CD4+ клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>: 2–6 тижнів (**BIII**).

### **Вторинна профілактика**

**Показання:** Роль довготривалої вторинної профілактики для пацієнтів із рецидивною бактеріємією не визначена. Спеціалістам слід порівнювати користь та ризики довготривалого застосування антибіотиків (**CIII**). Спеціалістам слід пам'ятати, що рецидив може бути ознакою розвитку резистентності до протимікробних засобів.

Окремі експерти рекомендують вторинну профілактику в разі:

- Рецидивної бактеріємії або
- Рецидивного гастриту (з або без бактеріємії) за вмісту CD4 клітин  $< 200$  клітин/мкл та важкої діареї (**CIII**).

Показання для припинення вторинної профілактики:

- Вилікований сальмонельоз, наявність відповіді на АРТ, із стабільною супресією вірусу та вмістом CD4 клітин  $> 200$  клітин/мкл (**CII**).

### **Лікування шигельозу**

Терапія показана для зменшення тривалості захворювання та запобігання зараженню оточуючих (**AIII**)

*Рекомендована терапія:*

- Ципрофлоксацин, дозою по 500–750 мг, п/о (або по 400 мг, в/в), через кожні 12 годин (**AIII**).

*Альтернативна терапія (залежно від результатів перевірки чутливості збудника):*

- Левофлоксацин, дозою по 750 мг (п/о або в/в), через кожні 24 години (ВІІ), або
- Моксіфлоксацин, дозою по 400 мг (п/о або в/в), через кожні 24 години (ВІІ),
- Триметоприм, дозою по 160 мг/сульфаметоксазол, по 800 мг, п/о або в/в, через кожні 12 години (ВІІ), за наявності чутливості
- Азитроміцин, дозою по 500 мг, п/о, щоденно протягом 5 днів (ВІІ) (примітка: азитроміцин **не рекомендований** вразі бактеріємії, асоційованої із шигельозом [АІІ]).

*Тривалість терапії:*

- Гастроентерит: 7–10 днів (АІІ) (за винятком азитроміцину – лікування 5 днів);
- Бактеріємія:  $\geq 14$  днів (ВІІ)
- Рецидивна інфекція: до 6 тижнів (ВІІ).

*Постійна підтримувальна або супресивна терапія:*

- Не рекомендована за первинного шигельозу (ВІІ).

**Лікування кампілобактеріозу**

- Рекомендації щодо оптимальної терапії визначені недостатньо.
- В Сполучених Штатах спостерігається зростання частоти резистентності до фторхінолонів (22% в 2009 році)
- Протимікробну терапію слід модифікувати із урахуванням результатів визначення резистентності.

*Захворювання низького ступеня важкості, із вмістом CD4 клітин  $> 500$  клітин/мм<sup>3</sup>*

- Якщо діарея припинилася до підтвердження інфікування *Salmonella*, лікування можна не проводити (СІІ). Якщо діарея продовжується – розгляньте можливість антибіотикотерапії (перегляд – серпень 2015 року)

*Захворювання від низького до середнього ступеня важкості:*

*Рекомендована терапія:*

- Ципрофлоксацин, дозою по 500–750 мг, п/о (або по 400 мг, в/в), через кожні 12 годин (ВІІ), за чутливості збудника, або
- Азитроміцин, дозою по 500 мг, п/о, щоденно протягом 5 днів (ВІІ) (примітка: слід уникати застосування азитроміцину за наявності бактеріємії [АІІ]).

*Альтернативна терапія ( залежно від результатів перевірки чутливості збудника):*

- Левофлоксацин, дозою по 750 мг, п/о або в/в, через кожні 24 години (ВІІ), або
- Моксіфлоксацин, дозою по 400 мг, п/о або в/в, через кожні 24 години (ВІІ).

**Бактеріємія:**

- Ципрофлоксацин, дозою по 500–750 мг, п/о (або по 400 мг, в/в), через кожні 12 годин (ВІІ) + аміноглікозид (ВІІ), за наявності бактеріємії, щоб підвищити ефективність терапії та/або знизити ризик розвитку резистентності до антибіотиків.

*Тривалість терапії:*

- Гастроентерит: 7–10 днів (ВІІ) (5 днів, за застосування азитроміцину);
- Бактеріємія:  $\geq 14$  днів (ВІІ)
- Рецидивна інфекція: 2-6 тижнів (ВІІ).

*Постійна підтримувальна або супресивна терапія:*

- Не рекомендована за первинного кампілобактеріозу (ВІІ).

**Лікування інфекції, викликаної *Clostridium difficile* (КДІ) (review from August 18, 2015)**

*Рекомендована терапія:*

- Ванкоміцин 125 мг, п/о, 4 рази на день (po), протягом 10-14 днів (АІ).
- Для важких КДІ, що загрожують життю, див. текст та додаткову інформацію

«Альтернативна терапія (для помірної КДІ)»

• Помірної важкості КДІ поза межами стаціонару – Метронідазол, дозою 500 мг, п/о, три рази на день (СП)

Рецидив КДІ

• Лікування таке ж, як і для пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Терапія фекальною мікрофлорою може бути успішною і безпечною для лікування рецидиву КДІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (СП).

Див. текст і покликання для додаткової інформації

**Скорочення:** CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

**Літературні джерела:**

1. Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, Barnhart JL, Echenberg DF. Incidence of salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis.* Dec 1987;156(6):998-1002. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3680999>.
2. Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(6):598-602. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2023099>.
3. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* Aug 1995;21 Suppl 1:S84-93. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547518>.
4. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS.* Dec 1992;6(12):1495-1498. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1362879>.
5. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis.* Dec 1 2005;41(11):1621-1627. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267735>.
6. Wilcox CM, Saag MS. Gastrointestinal complications of HIV infection: changing priorities in the HAART era. *Gut.* Jun 2008;57(6):861-870. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203808>.
7. Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis.* Sep 1 2007;45(5):e60-67. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17682981](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17682981).
8. Huang DB, Mohanty A, DuPont HL, Okhuysen PC, Chiang T. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative Escherichia coli. *Journal of medical microbiology.* Oct 2006;55(Pt 10):1303-1311. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005776>.
9. Aragon TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2007;44(3):327-334. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205436>.
10. Quinn TC, Goodell SE, Fennell C, et al. Infections with Campylobacter jejuni and Campylobacter-like organisms in homosexual men. *Ann Intern Med.* Aug 1984;101(2):187-192. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547580>.
11. Snijders F, Kuijper EJ, de Wever B, van der Hoek L, Danner SA, Dankert J. Prevalence of Campylobacter-associated diarrhea among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* Jun 1997;24(6):1107-1113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195065>.
12. Tee W, Mijch A. Campylobacter jejuni bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. *Clin Infect Dis.* Jan 1998;26(1):91-96. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455515>.
13. Tee W, Mijch A, Wright E, Yung A. Emergence of multidrug resistance in Campylobacter jejuni isolates from three patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* Sep 1995;21(3):634-638. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527556>.
14. Meier PA, Dooley DP, Jorgensen JH, Sanders CC, Huang WM, Patterson JE. Development of quinolone-resistant Campylobacter fetus bacteremia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* Apr 1998;177(4):951-954. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9534967>.
15. Casado JL, Valdezate S, Calderon C, et al. Zidovudine therapy protects against Salmonella bacteremia recurrence in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* Jun 1999;179(6):1553-1556. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10228081](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10228081).
16. Kristjansson M, Viner B, Maslow JN. Polymicrobial and recurrent bacteremia with Shigella in a patient with AIDS. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 1994;26(4):411-416. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7984973>.

17. Mayer KH, Hanson E. Recurrent salmonella infection with a single strain in the acquired immunodeficiency syndrome. Confirmation by plasmid fingerprinting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Jan 1986;4(1):71-76. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510806>.
18. Rubino S, Spanu L, Mannazzu M, et al. Molecular typing of non-typhoid Salmonella strains isolated from HIV-infected patients with recurrent salmonellosis. *AIDS.* Jan 14 1999;13(1):137-139. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207558>.
19. Pulvirenti JJ, Mehra T, Hafiz I, et al. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infection and diarrhea in HIV-infected inpatients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Dec 2002;44(4):325-330. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12543536](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12543536).
20. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep.* Dec 5 2008;57(RR-10):1-12. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052530>.
21. Nwachukwu CE, Okebe JU. Antimotility agents for chronic diarrhoea in people with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD005644. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843696>.
22. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis.* Feb 2007;44(3):338-346. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205438>.
23. Cummings PL, Sorvillo F, Kuo T. Salmonellosis-related mortality in the United States, 1990-2006. *Foodborne Pathog Dis.* Nov 2010;7(11):1393-1399. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617938>.
24. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2001;32(3):331-351. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170940>.
25. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, et al. Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS.* Aug 16 2002;16(12):1633-1641. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12172085>.
26. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* Dec 18 1992;41(RR-17):1-19. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361652>.
27. Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennis ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* May 1 1997;126(9):697-703. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139555>.
28. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis.* Sep 1995;21(3):536-541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527539>.
29. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* May 2010;31(5):431-455. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307191>.
30. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis.* Jan 15 2004;38(2):280-283. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699462>.
31. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med.* Oct 7 1993;329(15):1122-1123. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371737>.
32. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Nov 1996;69(2):83-89. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902438>.
33. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* Jun 1998;42(6):1336-1339. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624471>.
34. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population-based case-control study. *Reprod Toxicol.* Nov-Dec 2001;15(6):637-646. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738517>.
35. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* Nov 30 2000;343(22):1608-1614. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>.
36. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *American journal of epidemiology.* May 15 2001;153(10):961-968. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384952>.



37. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. Aug 2014;59(3):345-354. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799326>.
38. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. Aug 1 2007;45(3):302-307. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599306>.
39. Di Bella S, Gouliouris T, Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation (FMT) for *Clostridium difficile* infection: Focus on immunocompromised patients. *J Infect Chemother*. Apr 2015;21(4):230-237. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703532>

IPROEKT

## Бартонельоз

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Мікроорганізми роду *Bartonella* є збудниками хвороби котячих подряпин, ретиніту, траншейної лихоманки, рецидивної бактеріємії, бактеріального ангиоматозу (БА) та бактеріальної печінкової пурпури (1). Останні дві маніфестації спостерігаються лише за наявності імунодефіциту. Збудниками БА є або *Bartonella quintana*, або *Bartonella henselae* (1, 2). Виявлені та офіційно визнані двадцять чотири види та три підвиди *Bartonella* (<http://www.bacterio.cict.fr/b/bartonella.html>), вісім видів виявлені у людини. Проте у ВІЛ-інфікованих пацієнтів висівають лише *Bartonella quintana* та *Bartonella henselae* (2). Найчастіше БА спостерігається на пізній стадії ВІЛ-інфекції, у пацієнтів із медіанним вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 50 клітин/мм<sup>3</sup> (2). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів бартонельоз часто спостерігається як хронічне захворювання, яке триває протягом місяців або років, із вогнищами БА та переміжною бактеріємією.

Розвиток БА, викликаного *B. henselae*, статистично, вірогідно, пов'язаний із контактами ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кішками (2). Розвиток БА, викликаного *B. quintana*, асоціюється із зараженням платтяними вошами та бездомністю. Джерелом зараження людини *B. quintana* є платтяні воші. Для уникнення зараження *B. quintana* ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати платтяних вошей, а вразі інфікування потрібне лікування. Кошачі блохи є джерелом зараження *B. henselae* кішок. Кішки у свою чергу є джерелом зараження (через подряпини) *B. henselae* людини, найчастіше внаслідок забруднення пазурів фекаліями інфікованих *B. henselae* бліх. В деяких районах Сполучених Штатів частота бактеріємії, асоційованої із *B. henselae*, у хатніх кішок сягає 50% (3). Контроль бліх у кішок та уникнення подряпин, таким чином, є основою стратегії для запобігання інфекціям, збудниками яких є *B. henselae*, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

### Клінічні маніфестації

БА ураження асоціюються із майже усіма системами органів, але шкірні ураження ідентифікують найчастіше. Такі ураження можуть клінічно не відрізнитись від саркоми Капоші, піогенної гранульоми, інших шкірних захворювань. За БА можливе також і утворення підшкірних вузлів. Збудником остеомієліту, як правило, є *B. quintana*, тимчасом збудником бактеріальної печінкової пурпури є лише *B. henselae*. Хоча окремі органи можуть бути головним вогнищем захворювання, БА є гематогенно-дисемінованим захворюванням, системними симптомами БА часто є лихоманка, надмірне потовиділення в нічний час та схуднення. Інфікування *Bartonella* є головною причиною не пояснюваної лихоманки у пацієнтів, хворих на СНІД пізньої стадії, цю можливість слід враховувати за диференційної діагностики пацієнтів із лихоманкою та вмістом CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (4). Представники роду *Bartonella* є відносно частою причиною ендокардиту із негативним результатом посіву у імунокомпетентних осіб та осіб із імунодефіцитом, найчастіше збудником захворювання є *B. quintana*, рідше – *B. henselae* (5).

### Діагностика

Діагноз підтверджується гістологічним дослідженням біоптату (6). БА ураження характеризується проліферацією судин, а в препаратах, забарвлених сріблом за модифікованою методикою (забарвлення за Вартин-Старрі), як правило, виявляють велику кількість бактерій. Результати забарвлення за Грамом та забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів негативні.

Належним чином характеризовані серологічні тести розроблені Центрами контролю та

профілактики захворювань (7), такі дослідження здійснюються також і певними державними лабораторіями. Серологічні дослідження здійснюються також і деякими приватними лабораторіями, однак методика тестування, застосовувана цими приватними лабораторіями, не перевірялась на чутливість або специфічність з сироваткою ВІЛ-інфікованих пацієнтів із виявленою за результатами посіву *Bartonella*-інфекцією. У імунокомпетентних осіб антитіла до *Bartonella* можуть не виявлятися до 6 тижнів після початку гострого захворювання; навпаки, як правило, на момент, коли у пацієнта з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції починають підозрювати захворювання через ураження *Bartonella*, проходить кілька місяців, та навіть > 1 року після інфікування. Слід пам'ятати, що у до 25% пацієнтів із важкою ВІЛ-інфекцією та із позитивним результатом посіву на *Bartonella* антитіла не виробляються (4). У пацієнтів, у яких антитіла до *Bartonella* виробляються, моніторинг вмісту антитіл може корелювати із зниженням інтенсивності або загостренням *Bartonella*-інфекції.

Представники *Bartonella* можуть бути ізольовані (із труднощами) із крові, за застосування пробірок із етилендіамінтетраоцтовою кислотою (EDTA). Мікроорганізми ізолюють із тканин лише в окремих лабораторіях, оскільки *Bartonella* є дуже вибагливими до живильного середовища (2). Розроблені методи полімеразної ланцюгової реакції для ідентифікації *Bartonella*, але вони не є широкодоступними.

### **Запобігання зараженню**

Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема із важким імунодефіцитом (вміст CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup>), ризик важкого захворювання внаслідок інфікування *B. quintana* та *B. henselae* є дуже високим. Головними факторами ризику інфікування *B. henselae* є контакти із кішками, зараженими блохами, та кошачі подряпини. Пацієнтам із імунодефіцитом слід враховувати потенційний ризик утримання вдома кішок (AIII). Пацієнтам, які бажають завести кішку, слід купувати здорових тварин віком понад 1 рік (BII). У кішок, придбаних в перевірених розплідниках, із відомою історією захворювань, блохи відсутні. Слід уникати вуличних кішок та кішок, інфікованих блохами. Видалення пазурів не рекомендоване, але ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати ігор з кішками та ситуацій, в яких можливе отримання подряпин (AII). Пацієнтам слід уникати контактів із фекаліями бліх, усі подряпини, отримані від котів, слід ретельно промивати водою з милом (BIII). Догляд за кішками повинен включати всебічний, постійний контроль бліх під наглядом ветеринара (BIII). Немає підтвердження користі для кішок чи їхніх хазяїв регулярного проведення посіву або серологічного визначення наявності *Bartonella* у хатніх кішок, або ж призначення антибіотиків здоровим тваринам із позитивним результатом серологічного визначення (BII). Головним фактором ризику ураження *B. quintana* є зараження платтяними вошами. Бездомних або майже бездомних пацієнтів слід інформувати, що зараження вошами може асоціюватись із серйозним захворюванням, та забезпечувати належними засобами для виведення вошей за їхньої наявності (AII).

### **Профілактика захворювання**

Первинна хіміопротекція бартонельозу не рекомендована (BIII). Втім, слід зауважити, що в ретроспективному дослідженні методом випадок-контроль виявлено, що профілактика захворювань, асоційованих із інфекцією *Mycobacterium avium*, із застосуванням макролідів або рифаміцину захищає і від розвитку бартонельозу (2).

### **Лікування захворювання**

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам із бартонельозом слід призначати антибіотикотерапію (AII). Були опубліковані настанови із лікування бартонельозу (8). Рандомізовані, контрольовані клінічні дослідження результатів антимікобактеріальної терапії бартонельозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не проводились. Еритроміцин та доксициклін успішно застосовувались для лікування БА, печінкової пурпури, бактеріємії та остеомієліту, їхнє застосування в ролі

засобів терапії першої лінії в зв'язку із бартонельозом ґрунтуються на досвіді, отриманому в ряді випадків (АІІ) (1, 2). Тривалість терапії повинна становити  $\geq 3$  місяців (АІІ). Доксидиклін, в комбінації з або без рифампіцину, є препаратом вибору в зв'язку із бартонельозом із ураженням центральної нервової системи (ЦНС) (АІІІ). Вразі серйозних захворювань, асоційованих із *Bartonella*, рекомендована комбінована терапія із застосуванням еритроміцину або доксидикліну та рифампіцину (ВІІ); на початку рекомендоване внутрішньовенне введення (АІІІ). Лікування підтвердженого ендокардиту, асоційованого із *Bartonella*, слід здійснювати із застосуванням доксидикліну і гентаміцину протягом 2-х тижнів (якщо вони переносяться пацієнтом); за ниркової недостатності у пацієнта, гентаміцин можна замінити на рифампіцин (ВІІ) (8).

Прийом кларитроміцину або азитроміцину асоціюється із клінічною відповіддю, обидва препарати можуть застосовуватись як альтернатива за захворювань, асоційованих із *Bartonella* (за винятком ендокардиту та уражень ЦНС) (ВІІІ). Азитроміцин рекомендований пацієнтам, дотримання якими терапевтичного режиму, заснованому на доксидикліні або еритроміцині, із частішим прийомом, є малоймовірним. Цефалоспорин третього покоління, цефтізоксим (9) успішно застосовувався для лікування ВІІ-інфікованих жінок під час вагітності із захворюваннями, асоційованими із *Bartonella*, однак через відсутність інших даних, засобом першого вибору залишаються макроліди. Пеніциліни та цефалоспорини першого покоління не мають активності *in vivo*, і їх не слід застосовувати для лікування бартонельозу (ВІІ). Хінолони та триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) характеризуються варіабельною активністю *in vivo*, інформація про клінічну відповідь в досліджених випадках є суперечливою, отже, їхнє застосування **не рекомендоване** (ВІІІ).

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови препарат цефтізоксим не зареєстрований в Україні.

#### **Особливості початку АРТ**

Пацієнтам, які не отримували антиретровірусну терапію у зв'язку із ураженнями ЦНС або ураженнями очей, асоційованими із *Bartonella*, вірогідно, слід призначати доксидиклін та рифаміцин на 2–4 тижні, до початку антиретровірусної терапії (СІІІ).

#### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Слід визначати титр IgG антитіл до *Bartonella* на час встановлення діагнозу, за позитивного результату подальше визначення титру слід здійснювати кожні 6–8 тижнів, аж до його чотирикратного зменшення. Такі тести здійснюються Центрами із контролю та профілактики захворювань, а також великими комерційними лабораторіями. Пацієнтів, які отримують доксидиклін для перорального прийому, слід попереджувати про ризик асоційованого виразкового езофагіту, який виникає найчастіше прийому таблеток із недостатньою кількістю рідини або перед сном (10). За вживання доксидикліну можливі також і реакції світлочутливості. Побічними явищами, асоційованими із макролідами, є нудота, блювота, біль в животі та збільшення рівня печінкових трансаміназ. За прийому рифаміцинів можливі серйозні побічні явища, зокрема реакції підвищеної чутливості (як-от тромбоцитопенія, інтерстиційний нефрит та гемолітична анемія) та гепатит. За вживання рифаміцинів відбувається значна активація ізоферментів системи цитохрому Р450, що є важливою небезпекою за одночасного отримання кількох лікарських засобів, зокрема антиретровірусних

Відсутня інформація про випадки запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), асоційовані із бартонельозом та проведенням АРТ ВІІ-інфікованим пацієнтам.

#### **Заходи вразі невдачі терапії**

Слід розглянути доцільність призначення пацієнтам 1 або більше альтернативних схем лікування другої лінії за відсутності відповіді на проведення початкової терапії (АІІ), тривалість такої терапії має становити  $\geq 3$  місяців. Лікування пацієнтів із наявністю антитіл або за збільшення їхнього титру повинне продовжуватись до чотирикратного зменшення титру.

### Профілактика рецидиву

Вразі рецидиву після початкового курсу лікування, тривалістю, принаймні, 3 місяці, рекомендована тривала супресивна терапія із застосуванням макролідів; терапія повинна проводитись, допоки вміст CD4 клітин зберігається на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ).

Довготривала супресивна терапія може бути припинена через 3–4 місяці, за стабільного вмісту CD4 клітин на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $\geq 6$  місяців (СІІ). Окремі спеціалісти рекомендують припиняти терапію лише після того, як і титр антитіл до *Bartonella* знизиться чотирикратно (СІІ).

### Особливі рекомендації під час вагітності

Інфікування *Bartonella bacilliformis* у імунокомпетентних пацієнток під час вагітності, асоційоване із зростанням частоти ускладнень та ризиком смерті (11). Відсутні дані щодо впливу інфікування *B. henselae* або *B. quintana* на вагітних жінок із супутньою ВІЛ-інфекцією.

Діагностування захворювань, асоційованих із *Bartonella*, у вагітних жінок є таким же як у не вагітних жінок. Під час вагітності рекомендоване застосування еритроміцину (АІІ), а не тетрациклінів, із урахуванням збільшеного ризику гепатотоксичного впливу, накопичення тетрациклінів в зубах та кістках плода, наслідком чого є постійне темне забарвлення зубів дитини. Можливо, цефалоспорини третього покоління, як-от цефтізоксим (9) або цефтріаксон, є ефективними проти *Bartonella* у вагітних жінок, інфікованих ВІЛ, але їхнє застосування рекомендоване у другій лінії терапії, після макролідів. Застосування цефалоспоринів першого та другого покоління **не рекомендоване**, оскільки вони не є ефективними стосовно *Bartonella* (АІІ).

### Рекомендації щодо профілактики та лікування захворювань, асоційованих із *Bartonella*

#### Рекомендована терапія

За бактеріального ангіоматозу, печінкового пурпуру, бактеріємії та остеомиєліту:

- Доксидиклін, дозою 100 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (АІІ), або
- Еритроміцин, дозою по 500 мг, п/о або в/в, через кожні 6 годин (АІІ).

При інфекціях із ураженням ЦНС:

- Доксидиклін, дозою 100 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин +/- рифампін, по 300 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (АІІ).

За підтвердженого ендокартиту, асоційованого із *Bartonella*:

- (Доксидиклін, дозою 100 мг, в/в, через кожні 12 годин + гентаміцин, по 1 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин) x 2 тижні, потім – доксицилін, по 100 мг, в/в, через кожні 12 годин (ВІІ), або
- Пацієнтам із нирковою недостатністю: (доксидиклін, дозою 100 мг, в/в, через кожні 12 годин + рифампін, по 300 мг, в/в, через кожні 12 годин) x 2 тижні, потім – доксицилін, по 100 мг, в/в або п/о, через кожні 12 годин (ВІІ)

За інших важких захворювань

- Доксидиклін, дозою 100 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин + рифампін, по 300 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (ВІІІ), або
- Еритроміцин, дозою по 500 мг, п/о або в/в, через кожні 6 годин + рифампін, по 300 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (ВІІІ).

Альтернативна терапія в зв'язку із бартонельозом (але не в зв'язку із ендокардитом або інфекціями ЦНС)

- Азитроміцин, по 500 мг, п/о, щоденно (ВІІІ), або
- Кларитроміцин, по 500 мг, п/о, двічі на добу (ВІІІ)

*Тривалість терапії:*

- Щонайменше 3 місяці.

*Показання для довготривалої супресивної терапії:*

За рецидиву після  $\geq 3$  місяців первинної терапії:

- Макроліди або доксициклін, поки вміст CD4 клітин зберігається на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ)

*Показання для припинення довготривалої супресивної терапії(СІІІ):*

- Проведення терапії протягом 3–4 місяців; та
- Збереження вмісту CD4 клітин на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом принаймні 6 місяців
- Окремі спеціалісти рекомендують припинити терапію лише після чотирикратного зниження титру *Bartonella*.

**Інші рекомендації/коментарі:**

- Рифампіцин є сильнодіючим активатором печінкових ферментів, за його застосування можливі істотні лікарські взаємодії із іншими лікарськими засобами, зокрема антиретровірусними (рекомендації щодо режиму дозування подані в Таблиці 5).

**Скорочення:** CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; ЦНС = центральна нервова система; в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

### Літературні джерела

1. Spach DH, Koehler JE. Bartonella-associated infections. Infect Dis Clin North Am. Mar 1998;12(1):137-155. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494835>.
2. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillaryangiomatosis-peliosis. N Engl J Med. Dec 25 1997;337(26):1876-1883. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407154>.
3. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. Rochalimaea henselae infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA. Feb 16 1994;271(7):531-535. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301768>.
4. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. Clin Infect Dis. Aug 15 2003;37(4):559-566. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905141>.
5. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore). May 2005;84(3):162-173. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879906>.
6. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. The American journal of surgical pathology. Nov 1989;13(11):909-920. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2802010>.
7. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to "Rochalimaea henselae" antigen in suspected cat scratch disease. Lancet. Jun 13 1992;339(8807):1443-1445. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351130>.
8. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. Antimicrob Agents Chemother. Jun 2004;48(6):1921-1933. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155180>.
9. Riley LE, Tuomala RE. Bacillary angiomatosis in a pregnant patient with acquired immunodeficiency syndrome. Obstet Gynecol. May 1992;79(5 ( Pt 2)):818-819. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565376>.

10. Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, Fleischer D, Johnson LF. Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *Digestive diseases and sciences*. Feb 1983;28(2):174-182. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6825537>.
11. Maguina C, Garcia PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH. Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2001;33(6):772-779. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11512081>.

PROEKT

## Сифіліс

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Сифіліс асоціюється із збільшеним ризиком передачі ВІЛ статевим шляхом (1, 2). Останнім часом спостерігається збільшення частоти захворювання у чоловіків у деяких містах США та в країнах Західної Європи (<http://www.cdc.gov/std/stats>) (3–8). Хоча супутня ВІЛ-інфекція, зокрема на пізній стадії, може модифікувати діагноз, перебіг захворювання або лікування захворювання, збудником якого є *Treponema pallidum*, принципи лікування сифілісу є однаковими для ВІЛ-інфікованих та не інфікованих ВІЛ пацієнтів (9–13).

### Клінічні прояви

Ефект ко-інфікування ВІЛ на різноманітні маніфестації сифілісу спостерігався в багатьох клінічних звітах та ряді випадків, але масштабних досліджень проведено небагато. Дані кількох досліджень свідчать, що ВІЛ-інфекція може змінювати клінічні прояви сифілісу, оскільки загострюється клінічний перебіг, можливе пришвидшення прогресування захворювання на сифіліс (10, 11, 14, 15). Сифіліс на ранній стадії ВІЛ-інфекції може бути причиною тимчасового зниження кількості клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) та зростання ВІЛ-навантаження, інтенсивність цих проявів знижується за проведення рекомендованої терапії в зв'язку із сифілісом (16–20).

Часто першим клінічним проявом сифілісу є одиничний безболісний вузлик на місці контакту, який швидко перетворюється на виразку із утворенням класичного шанкру; у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, однак, можливі численні або атипові шанкри, первинні ознаки можуть бути відсутні або залишатись непоміченими (10, 21).

Прогресування до вторинного сифілісу, як правило, відбувається через 2–8 тижнів після первинного ураження. Хоча можливе швидше прогресування або вища важкість захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із істотним імунодефіцитом, клінічні маніфестації є такими ж, як у не інфікованих ВІЛ пацієнтів. Маніфестації вторинного сифілісу охоплюють, буквально, усі системи органів. Найчастіші маніфестації – макулярні, макулопапульозні, папулосквамозні або пустульозні ураження шкіри, можливі на долонях та підшвах, можуть супроводжуватись загальною лімфаденопатією, лихоманкою, нездужанням, анорексією, артралгіями та головним болем (11, 12, 19). Можливий також розвиток широких кондилом (вологі, пласкі, папульозні ураження в ділянках поприлості), які подібні до кондилом, за уражених вірусом папіломи..

Злоякісний сифіліс – рідкісна маніфестація вторинного сифілісу, характеризується папулопустульозними ураженнями шкіри, які перетворюються на виразки із чіткими межами та темною центральною кіркою (22). Вторинний сифіліс, зокрема, асоційований із симптоматичним раннім нейросифілісом, може мати картину, подібну до гострої первинної ВІЛ-інфекції. Системні симптоми, а також невогнищеві симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС) та аномалії цереброспінальної рідини (ЦСР), як-от плеоцитоз лімфоцитів та дещо збільшений вміст білка в ЦСР, є однаковими як за вторинного сифілісу, так і за гострої первинної ВІЛ-інфекції (14, 15, 21, 23–26). Ознаки та симптоми вторинного сифілісу можуть зберігатись протягом від кількох днів до кількох тижнів, до переходу у латентну або наступну стадію.

Перебіг латентного сифілісу характеризується відсутністю явних клінічних ознак та симптомів, однак маніфестації вторинного сифілісу здебільшого можливі лише протягом першого року після інфікування. Маніфестаціями третинного сифілісу, як правило, є серцево-судинний сифіліс та гумозний сифіліс, повільно прогресуюче захворювання, яке може вражати будь-яку систему органів.



Нейросифіліс можливий на будь-якій стадії захворювання, із різноманітними клінічними проявами, як-от ураження функцій черепно-мозкових нервів, слухові або зорові порушення, інсульт, менінгіт, гостра або хронічна зміна психічного стану, втрата вібраційної чутливості. Маніфестації симптоматичного нейросифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів подібні до таких у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ. Втім клінічні маніфестації нейросифілісу, як-от супутній увеїт та менінгіт, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть спостерігатись частіше (14, 15, 26–28).

### Діагностика

Темнопольна мікроскопія та тести для виявлення *T. pallidum* в ексудатах із вогнищ ураження або біоптатах тканин (препарати із забарвленням сріблом) є надійними методами діагностики раннього сифілісу, хоча прямі комерційні тести для виявлення *T. pallidum* відсутні. Можлива діагностика сифілісу на підставі серологічних нетрепонемних тестів (наприклад, тесту Дослідницької лабораторії венеричних захворювань [VDRL] та тесту швидких плазмових реагінів [RPR], трепонемних тестів (тобто, реакція імуофлюоресценції–абсорбції із блідою трепоневою [FTA-ABS], тесту аглютинації *T. pallidum* [TP-PA], ферментного імунного аналізу [EIA], та хемілюмінесцентного імунного аналізу [CIA]).

**Коментар робочої групи:** в Україні діагностика сифілісу проводиться відповідно до наказу МОЗ України від 22.11.2013 № 997 "Про затвердження Методичних рекомендацій "Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу"

Серологічна діагностика сифілісу традиційно ґрунтується на первинних аналізах для виявлення нетрепонемних антитіл, із підтвердженням методами трепонемних тестів (19, 29). Нещодавно окремі лабораторії запропонували алгоритм тестування із початковим проведенням EIA або CIA в ролі скринінгових тестів, із подальшим проведенням кількісного визначення методами нетрепонемних тестів, за позитивного результату EIA або CIA тестів. Така стратегія дозволяє частіше ідентифікувати осіб, які вже отримували лікування в зв'язку із сифілісом, ніж інфікованих осіб, які не отримували лікування (30).

Особам із позитивним результатом скринінгового трепонемного тесту та негативним результатом кількісного нетрепонемного тесту, лабораторії слід провести другий трепонемний тест (із застосуванням інших антитіл), щоб підтвердити позитивний результат першого трепонемного тесту. За отриманні позитивного результату другого трепонемного тесту потрібна оцінка поточних факторів ризику, зумовлених статевими стосунками, та попереднього лікування в зв'язку із сифілісом. Потрібне лікарське обстеження для виявлення ознак сифілісу, зокрема первинного захворювання. Пацієнтам, у яких підозрюється первинний сифіліс, слід призначити первинну терапію, із повторним проведенням нетрепонемних тестів через декілька тижнів (якщо за результатами першого нетрепонемного тесту реакція не виявлена), для підтвердження діагнозу. Особам із суперечливими результатами серологічних аналізів (позитивний результат тестів EIA/CIA та негативний результат нетрепонемних тестів) та позитивним результатом аналізу методом TP-PA, слід призначити терапію в зв'язку із пізнім латентним сифілісом, якщо попереднє лікування не підтверджене. За негативного результату другого трепонемного тесту, лікування не потрібне (19, 31). Якщо неврологічні ознаки або симптоми відсутні, ризик нейросифілісу є низьким у пацієнтів із позитивними результатами трепонемного тесту та негативним результатом нетрепонемного тесту (32), в випадках такому разі рекомендоване дослідження цереброспінальної рідини.

Захворювання на ранніх стадіях (тобто за первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів сифіліс підтверджується такими ж діагностичними методами, як у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ; рекомендована темнопольна мікроскопія зразків ексудату із уражень шкіри та слизових оболонок, а також стандартні серологічні тести. Результати VDRL та RPR тестів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть бути вищими, нижчими,

або готові пізніше, порівняно із результатами тестів у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, при сифілісі ранньої стадії (33–37). Немає свідчень відмінності результатів трепонемних тестів у ВІЛ-інфікованих та не інфікованих пацієнтів (38), подеколи можливі хибно-негативні результати серологічних тестів на виявлення сифілісу, як у ВІЛ-інфікованих, так і не інфікованих пацієнтів із підтвердженою *T. pallidum* інфекцією (36, 37). Отже, якщо серологічні тести не підтверджують діагноз підозрюваного сифілісу, необхідне попереднє призначення лікування та проведення інших діагностичних процедур, наприклад, повторне проведення серологічних тестів через 2–4 тижні, виключення феномену «прозони», біопсії, темнопольної мікроскопії або ПЛР матеріалу з виразки.

За визначенням, у осіб із латентним сифілісом наявні серологічні ознаки сифілісу при відсутності клінічних маніфестацій. Ранній латентний сифіліс визначається як наявність свідчення інфекції протягом попереднього року наявні :

1. *Задokumentована сероконверсія або 4-кратне збільшення титру в нетрепонемних тестах, або*
2. *Симптоми первинного або вторинного сифілісу, або*
3. *У сексуального партнера наявний первинний, вторинний або латентний сифіліс. (перегляд – грудень 2015 року)*

Пізній латентний сифіліс визначається як сифіліс у особи, у якої немає доказів, що зараження відбулося протягом останнього року.

Діагностичні тести, рекомендовані для виявлення латентного сифілісу пізньої стадії (тобто, серцево-судинного сифілісу або гумозного сифілісу) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є такими ж, як і для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ (19).

Потрібне обстеження усіх осіб, хворих на сифіліс, із ознаками або симптомами неврологічного захворювання (наприклад, порушенням функцій черепно-мозкових нервів, менінгітом, інсультом, зміною психічного статусу, слуховими або зоровими порушеннями), , або ураженням очей чи вух за наявності симптомів з боку органів зору або слуху, щоб виявити нейросифіліс. Аномалії ЦСР (як-от збільшений вміст білків або мононуклеарний плеоцитоз) є частими при ранньому сифілісі та у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, навіть за відсутньої неврологічної симптоматики. Немає даних щодо різниці клінічної та прогностичної цінності таких аномалій ЦСР у ВІЛ-інфікованих та не інфікованих пацієнтів із первинним, вторинним або раннім латентним сифілісом.

Дослідження ЦСР рекомендоване пацієнтам із ознаками неврологічних, слухових чи зорових порушень (наприклад, із іритом, увеїтом) або відповідними симптомами, при активному третинному сифілісі, або ж із серологічною невдачею терапії. Дані ряду досліджень продемонстрували, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на сифіліс, клінічні порушення та аномалії ЦСР, що свідчать про нейросифіліс, асоціюються із вмістом CD4 клітин  $\leq 350$  клітин/мм<sup>3</sup>, ізольовано або в комбінації із RPR титром  $\geq 1 :32$  (25, 26, 39, 40). Втім, якщо відсутні неврологічні симптоми, дослідження ЦСР за таких умов не асоціюється із покращенням клінічного результату. Ризик пізнішого розвитку клінічного нейросифілісу та користь дослідження ЦСР в умовах такому разі невідомі.

Лабораторні дослідження є корисними для підтвердження діагнозу нейросифілісу, але жоден тест ізольовано не може використовуватись для встановлення діагнозу. У пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, дослідження ЦСР підтверджує діагноз нейросифіліс, свідченням якого є незначний мононуклеарний плеоцитоз (6–200 клітин/мм<sup>3</sup>), нормальна або дещо підвищена концентрація білка, або ж позитивний результат VDRL аналізу ЦСР (19, 25, 26). Аналіз ЦСР методом VDRL є специфічним, але нечутливим, позитивний результат підтверджує діагноз

нейросифілісу, проте негативний результат не дозволяє такий діагноз виключити. Дослідження ліквору методом FTA-ABS, порівняно із VDRL аналізом ліквору є менш специфічним, але високочутливим. Розраховані індекси (індекс титру *T. pallidum* за визначення методом гемаглютинації) мають обмежену цінність при діагностиці нейросифілісу. Діагностика нейросифілісу, заснована на методах полімеразної ланцюгової реакції, наразі не рекомендована. Позитивний результат аналізу ліквору методом VDRL та вміст лейкоцитів в лікворі  $> 10$  клітин/мм<sup>3</sup> підтверджують діагноз нейросифілісу; за відсутності інших патологій, збільшення концентрації білків в лікворі не є вагомим діагностичним критерієм. Отже, лабораторні дослідження, призначені для підтвердження діагнозу нейросифілісу, ґрунтуються на різних комбінаціях серологічних тестів, визначенні вмісту формених елементів та білків в лікворі та позитивному результату аналізу ліквору методом VDRL, із клінічними маніфестаціями або без них.

Встановлення діагнозу нейросифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є складнішим, оскільки і сама ВІЛ-інфекція може асоціюватись із незначним мононуклеарним плеоцитозом ЦСР (6–15 клітин/мм<sup>3</sup>). Застосування вищого граничного значення вмісту лейкоцитів в лікворі  $> 20$  клітин/мм<sup>3</sup>, може підвищити специфічність діагностики нейросифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (41). Результати аналізу ЦСР ВІЛ-інфікованих пацієнтів методом FTA-ABS свідчать, що цей метод є менш специфічним, ніж метод VDRL, але його чутливість є високою (19, 42). Отже, діагностуючи захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, можливе застосування цих тестів.

### **Запобігання зараженню**

Збільшення частоти випадків сифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у Сполучених Штатах підкреслює важливість первинної профілактики сифілісу в цій популяції, яка повинна починатись регулярним обговоренням характеру статевих стосунків. Спеціалісти повинні обговорювати із пацієнтом методи зниження ризику та рекомендувати специфічні заходи для зниження ризику зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом, та поширення ВІЛ-інфекції (19, 43–47). Регулярний серологічний скринінг для виявлення сифілісу, рекомендований принаймні раз на рік для усіх сексуально активних ВІЛ-інфікованих пацієнтів, частіший скринінг (кожні 3–6 місяців) рекомендований для пацієнтів у разі наявності кількох партнерів, незастосування захисних методів, використання наркотиків чи метамфетамінів (або якщо це стосується партнера пацієнта) (19, 48–50). Виявлення сифілісу у ВІЛ-інфікованого пацієнта свідчить про ризиковану поведінку, в такому випадку необхідне інтенсивне консультування, доцільним є проведення пацієнту поведінкових втручань. При проведенні скринінгу або лікування сифілісу слід обстежити пацієнта також на інші хвороби, які передаються статевим шляхом, як-от хламідіоз аз, гонорея та трихомоніаз, зразки слід брати в ділянках воріт інфекції (19, 51).

### **Профілактика захворювання**

*Частий серологічний скринінг може виявити недавнє інфікування, іноді до розвитку інфекційних виразок. Лікування може запобігти прогресуванню захворювання у індивідуума і передачі його партнеру. (перегляд – серпень 2015 року).*

Дослідження, проведені до появи ВІЛ, свідчать, що приблизно у третини партнерів пацієнтів, хворих на первинний сифіліс, захворювання розвивається протягом 30 днів після експозиції, емпіричне лікування до отримання результатів діагностичних тестів запобігає розвитку захворювання у таких осіб (52–55). Вразі сексуального контакту із хворим на сифіліс (на будь-якій стадії) необхідна клінічна оцінка, серологічні аналізи та призначення презумптивного лікування із застосуванням сучасних рекомендацій (19).

Слід пам'ятати, що вразі сексуального контакту у 90-денний період до діагностування у

партнера первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу, інфікування можливе навіть за негативного результату серологічного дослідження. В таких випадках необхідне презумптивне лікування (AII). Вразі експозиції в період > 90 днів до діагностування у партнера первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу, презумптивне лікування слід призначати за неможливості проведення негайного серологічного дослідження або подальшого обстеження (AIII). Якщо серологічні тести негативні, жодне лікування не потрібне. Якщо серологічні тести позитивні, лікування повинно бути засноване на клінічних і серологічних оцінках та стадії сифілісу. Довгострокові статеві партнери осіб із пізнім латентним сифілісом повинні бути обстежені клінічно і серологічно на сифіліс. Сексуальні партнери інфікованих осіб, мають високий ризик зараження, повинні бути повідомлені про контакт та важливість обстеження (19). Статеві партнери осіб із сифілісом розглядаються як такі, які мають ризик інфікування і повинні, в конфіденційному порядку, бути повідомлені про ризик та необхідність обстеження у таких випадках:

- Партнери, які мали сексуальний контакт протягом 3-х місяців + тривалість симптомів для осіб з діагнозом первинного сифілісу,
- Партнери, які мали сексуальний контакт протягом 6 місяців + тривалість симптомів для пацієнтів із вторинним сифілісом, і
- Партнери, які мали сексуальний контакт протягом 1 року для осіб із раннім латентним сифілісом.

### Лікування

Лікування сифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів таке ж, як у не інфікованих осіб (13, 19, 34). У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається відповідь на стандартну терапію. Однак рекомендований ретельніший моніторинг, враховуючи більший ризик серологічної невдачі та неврологічних ускладнень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (15, 56, 57).

Пеніцилін G залишається препаратом вибору при лікуванні сифілісу, незалежно від ВІЛ статусу. ВІЛ-інфікованим пацієнтам із сифілісом ранньої стадії (первинним, вторинним або раннім латентним) слід одноразово вводити 2,4 млн. одиниць бензатину пеніциліну G внутрішньом'язово (в/м) (AII) (19). Наявні дані продемонстрували, що введення амоксициліну із пробенецидом, на додаток до бензатину пеніциліну G, при ранньому сифілісі не асоціюються із покращенням клінічного результату (34). Пацієнтам із алергією до пеніциліну, за відсутності гарантії дотримання рекомендованого режиму або подальшого спостереження, слід проводити десенсибілізацію та вводити бензатин пеніцилін (AIII). Ефективність альтернативних схем, заснованих не на пеніциліні, в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів із раннім сифілісом достатньо не досліджена, отже, не може бути рекомендованою як терапія першої лінії.

Незалежно від статусу ВІЛ-інфікування, застосування альтернативних схем можливо лише за ретельного клінічного та серологічного моніторингу. Дані ряду ретроспективних досліджень підтримують доцільність застосування доксицикліну, по 100 мг, двічі на добу, протягом 14 днів в терапії раннього сифілісу (BII)(58, 59). Обмежені дані цих клінічних досліджень, зумовлені тим, що більшість залучених пацієнтів не були інфіковані ВІЛ, свідчать про ефективність застосування цефтріаксону, по 1 г на добу, в/м або внутрішньовенно (в/в), протягом 10–14 днів (BII), але оптимальний режим дозування та тривалість терапії визначені не були (60). Однократний прийом 2 г азитроміцину є ефективним в терапії раннього сифілісу (61–63), тим однак є повідомлення про випадки хромосомних мутацій *T. pallidum*, асоційованих із резистентністю до азитроміцину, та невдачі терапії; такі випадки є частішими у ЧСЧ (64–69). Використання азитроміцину в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ранній сифіліс, вивчене недостатньо, його застосування має здійснюватись із обережністю та обмежуватись випадками неможливості застосування пеніциліну або доксицикліну (BII).

Азитроміцин **не слід застосовувати** в терапії ЧСЧ або вагітних жінок (АІІ).

ВІЛ-інфікованим пацієнтам із пізнім латентним сифілісом, за відсутності ознак або симптомів нейросифілісу, рекомендовані в/м ін'єкції, 3 рази на тиждень, бензатину пеніциліну G, по 2,4 млн. одиниць (АІІ). Альтернативна терапія ВІЛ-інфікованих пацієнтів із застосуванням доксицикліну, по 100 мг, перорально, двічі на добу, протягом 28 днів, достатньо не досліджена, отже, не може бути рекомендована як терапія першої лінії (ВІІІ). Обмежені дані клінічних досліджень, біологічні та фармакологічні дані засвідчують можливу ефективність цефтріаксону; але оптимальний режим дозування та тривалість терапії визначені не були (70, 71). Якщо клінічна ситуація вимагає альтернативи пеніциліну, лікування слід здійснювати із ретельним клінічним та серологічним моніторингом.

ВІЛ-інфікованим пацієнтам із клінічними свідченнями пізнього (третинного) сифілісу (серцево-судинного або гумозного захворювання) слід проводити дослідження ЦСР, щоб виключити діагноз нейросифіліу до початку лікування. В зв'язку із сифілісом пізньої стадії рекомендовані в/м ін'єкції, 3 рази на тиждень, бензатин пеніциліну G, по 2,4 млн. одиниць (АІІ) (19). Однак проблеми лікування третинного сифілісу є поза межами цих рекомендацій, лікарям слід звертатись за консультаціями до спеціалістів із інфекційних захворювань.

ВІЛ-інфікованим пацієнтам із нейросифілісом слід вводити, в/в, водний розчин кристалічного пеніциліну G, сумарною дозою 18–24 млн. одиниць на добу, по 3–4 млн. одиниць, в/в, через кожні 4 години, чи в формі тривалої інфузії, протягом 10–14 днів (АІІ), або прокаїн пеніцилін, по 2,4 млн. одиниць, в/м, один раз на добу, плюс пробенецид, по 500 мг, перорально, 4 рази на добу, протягом 10–14 днів (ВІІ) (19, 25, 26). ВІЛ-інфікованим пацієнтам із алергією на сульфопрепарати, слід призначати пробенецид, із урахуванням можливих алергійних реакцій (АІІІ).

Оскільки тривалість лікування нейросифілісу менша, ніж лікування латентного сифілісу пізньої стадії, доцільним є введення бензатин пеніциліну, по 2,4 млн. одиниць, в/м, один раз на тиждень, протягом 3-х тижнів після завершення терапії нейросифілісу, щоб забезпечити належну тривалість терапії (СІІІ) (19). Проведення десенсибілізації рекомендоване при лікуванні хворих на нейросифіліс із алергією до пеніциліну. Проте обмежені дані свідчать про можливість альтернативного застосування цефтріаксону (по 2 ш на добу, в/в, протягом 10–14 днів) (ВІІ) (71). Адекватні дослідження інших альтернативних схем лікування нейросифілісу не проводились. Рекомендації щодо лікування сифілісу були опубліковані в 2010 році Центрами із контролю та профілактики захворювань, які передаються статевим шляхом (19).

### **Особливості початку АРТ**

Немає особливостей початку антиретровірусної терапії (АРТ) пацієнтам, хворим на сифіліс. Зокрема, наразі немає підтвердження потреби відтермінування АРТ до завершення лікування в зв'язку із сифілісом. Синдром відновлення імунної системи (СВІС), асоційований із сифілісом та АРТ, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається нечасто (72).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Клінічну та серологічну відповідь (чотирикратне зниження титру на момент терапії) на лікування ранніх стадій захворювання (первинного, вторинного та раннього латентного сифілісу) слід визначати через 3, 6, 9, 12 та 24 місяці після завершення терапії. Клінічна та серологічна відповідь на терапію є однаковою у ВІЛ-інфікованих та не інфікованих пацієнтів; проте можливі незначні відмінності, зокрема повільніша серологічна відповідь у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (13, 19, 34, 73). За збереження або рецидиву клінічних ознак та симптомів, або стійкого чотирикратного збільшення нетрепонемного титру, слід підозрювати невдачу терапії, подальше лікування здійснюється із дотриманням рекомендацій, зазначених нижче.

**Коментар робочої групи:** в Україні моніторинг відповіді на терапію сифілісу проводиться відповідно до наказу МОЗ України від 22.11.2013 № 997 "Про затвердження Методичних рекомендацій "Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу""

Клінічні дані свідчать, що після успішного лікування раннього сифілісу (у ВІЛ-інфікованих та не інфікованих пацієнтів) у від 15% до 20% пацієнтів зберігається «серорезистентність», тобто титр, визначений методами нетрепонемних тестів, залишається стабільно високим, як правило, < 1:8 протягом тривалого часу (19, 34). «Серорезистентність», ймовірно, не означає невдачі терапії. Серологічне визначення потенційного повторного інфікування має ґрунтуватись принаймні на чотирикратному збільшенні титру проти початкового показника, а також оцінці ризику зараження сифілісом.

Моніторинг відповіді на терапію пізнього латентного сифілісу має здійснюватись із застосуванням нетрепонемних серологічних тестів через 6, 12, 18 та 24 місяці, для підтвердження потрібне принаймні чотирикратне зменшення титру, якщо він спочатку був високим ( $\geq 1:32$ ), в період 12–24 місяців лікування. Проте дані щодо визначення точних інтервалів часу для адекватної серологічної відповіді обмежені. Більшість осіб з низькими титрами і пізнім латентним сифілісом залишаються серопозитивними після лікування, часто без чотириразового зниження щодо початкової титру (перегляд – серпень 2015 року). Уразі розвитку клінічних симптомів або збереження чотирикратного перевищення титру нетрепонемних антитіл, слід підозрювати невдачу терапії та призначати подальше лікування згідно із рекомендаціями (19).

Раннім індикатором відповіді на лікування нейросифілісу є зниження вмісту лімфоцитів в ЦСР. Відповідь за результатами дослідження ЦСР методом VDRL може спостерігатись пізніше. При початковому плеоцитозі дослідження ЦСР слід проводити кожні 6 місяців. Обмежені дані свідчать, що зміни параметрів ЦСР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть спостерігатись пізніше, зокрема за важкого імунодефіциту (14, 25). Якщо кількість клітин через 6 місяців не знижується, або відсутня нормалізація вмісту лейкоцитів в ЦСР через 2 роки, слід розглянути доцільність повторного лікування.

Проведення АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на сифіліс, асоціюється із зниженням ризику серологічної невдачі лікування сифілісу (14), меншим ризиком розвитку нейросифілісу (14) та нормалізацією параметрів ЦСР, супроводжуваним зниженням титру RPR в сироватці крові після лікування (74).

Реакція Яриша-Герксгеймера – гостра фебрильна реакцією, яка часто супроводжується головним болем та міальгією, та спостерігається протягом перших 24 годин після початку лікування сифілісу. Застосування жарознижувальних засобів можливе для контролю симптомів, але не доведено, що такі засоби можуть запобігти реакції. Реакція Яриша-Герксгеймера найчастіше спостерігається у пацієнтів із раннім сифілісом, за високого титру нетрепонемних антитіл та попереднього отримання пеніциліну (75). Особи з сифілісом мають бути попереджені про цю реакцію, проінструктовані що робити в даному разі, і проінформовані, що це не алергічна реакція на пеніцилін. (перегляд – серпень 2015 року)

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Доцільність повторного лікування слід розглядати за сифілісу ранньої стадії, в разі:

- 1) Відсутності принаймні чотирикратного зниження титру нетрепонемних антитіл в сироватці крові через 6–12 місяців після лікування.
- 2) Стійкого чотирикратного збільшення титру нетрепонемних антитіл в сироватці крові після початкового чотирикратного зниження титру після лікування, або
- 3) Наявності стійких клінічних ознак чи симптомів захворювання, або їх рецидиву, внаслідок невдачі терапії або повторної інфекції.

Вразі невдачі терапії ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід призначати таку саму терапію, як і пацієнтам, не інфікованим ВІЛ. Оскільки важко підтвердити повторну інфекцію або виключити невдачу терапії, доцільним є дослідження ЦСР та проведення повторної терапії пацієнтам, які відповідають зазначеним вище критеріям. Якщо дослідження ЦСР не підтверджує діагноз нейросифілісу, слід призначати бензатин пеніцилін G, по 2,4 млн. одиниць, один раз на тиждень, протягом 3-х тижнів (VIII). Відсутність чотирикратного зниження титру нетрепонемних антитіл через 6–12 місяців після терапії в зв'язку із раннім сифілісом може свідчити про невдачу терапії, але даними клінічних досліджень було продемонстровано, що, незалежно від ВІЛ-інфекції, у > 15% осіб із раннім сифілісом, при отриманні рекомендованої терапії, не досягається чотирикратне зниження титру нетрепонемних антитіл, тобто критерій відповіді на лікування через 1 рік (34). За відсутності належної відповіді титру після дослідження ЦСР та повторного лікування, цінність подальших досліджень ЦСР або терапії є неясною, але, як правило, вони не рекомендовані. Для ВІЛ-інфікованих осіб можливий збільшений ризик невдачі терапії, але точно такий ризик не визначений, і, ймовірно, є малим (19, 24, 57). Призначення бензатин пеніциліну, по 2,4 млн. одиниць, в/м, та ретельне клінічне подальше спостереження може бути доцільним вразі чотирикратного збільшення титру нетрепонемних антитіл протягом попереднього року у пацієнтів із групи високого ризику повторного зараження сифілісом (СIII).

Пацієнтам із пізнім латентним сифілісом слід проводити дослідження ЦСР та призначати повторне лікування за появи клінічних ознак або симптомів сифілісу, стійкого чотирикратного перевищення титру нетрепонемних антитіл в сироватці крові, або неадекватної серологічної відповіді (менш, ніж чотирикратне зниження титру нетрепонемних антитіл за їхнього початкового високого вмісту [ $\geq 1:32$ ]) через 12–24 місяці після терапії. Якщо результати дослідження ЦСР свідчать про ураження ЦНС, повторна терапія здійснюється із дотриманням рекомендацій щодо лікування нейросифілісу. Пацієнтам із латентним сифілісом пізньої стадії та нормальним складом ЦСР слід призначати бензатин пеніцилін, по 2,4 млн. одиниць, в/м, тричі, із інтервалом в один тиждень (VIII). Як і в разі сифілісу ранньої стадії, слід розглянути доцільність введення бензатин пеніциліну, по 2,4 млн. одиниць, в/м, та ретельне подальше клінічне спостереження за чотирикратного збільшення титру нетрепонемних антитіл протягом попереднього року у пацієнтів із групи високого ризику повторного зараження сифілісом (СIII). Повторна терапія може бути доцільною, якщо вміст лейкоцитів в ЦСР не зменшується в період 6 місяців після завершення терапії. Обмежені дані свідчать про те, що зміни параметрів ЦСР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть спостерігатись пізніше, зокрема за важкого імунодефіциту (25). Якщо вміст клітин не зменшується через 6 місяців, або вміст лейкоцитів в ЦСР не нормалізується через 2 роки, доцільне проведення повторного лікування (19).

### **Профілактика рецидиву**

Немає свідчень щодо потреби вторинної профілактики або тривалої постійної підтримувальної протимікробної терапії у зв'язку із сифілісом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Продемонстрована відсутність ефективності цілеспрямованого масового лікування популяції із групи високого ризику, отже, така терапія не рекомендована (76). Азитроміцин не рекомендований як засіб вторинної профілактики, оскільки є повідомлення про випадки невдачі терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів та хромосомних мутацій, асоційованих із резистентністю *T. pallidum* до макролідів (64–66, 68, 69).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Скринінг для виявлення сифілісу слід проводити жінкам за першого ж відвідування в зв'язку із вагітністю. Скринінгове обстеження проводиться повторно на початку третього триместру

та перед пологами в зонах із високою частотою захворювання, жінкам із групи високого ризику інфікування, а також жінкам, перевірка яких попередньо не здійснювалась (19). Скринінгове обстеження для виявлення сифілісу слід проводити також і в закладах, які надають епізодичну допомогу вагітним жінкам із групи високого ризику, зокрема у відділеннях невідкладної допомоги, тюрмах та виправних закладах. Найчастіше до пологів застосовуються методи нетрепонемного тестування, але в деяких закладах проводяться також і трепонемні тести. Вагітним жінкам із позитивними результатами трепонемних тестів слід проводити, для підтвердження, нетрепонемні тести (дивись вище розділ «Діагностика»). Жодну дитину не слід виписувати із лікарні без підтвердження серологічного статусу матері, визначеного принаймні один раз під час вагітності (77). Усім жінкам, вразі мертворожденної дитини після 20-го тижня вагітності, також слід проводити тестування на сифіліс.

**Коментар робочої групи:** згідно чинної на момент написання клінічної настанови нормативної бази скринінг усіх вагітних проводиться при взятті на облік та в 28-30 тиж. вагітності. Лікування проводять спільно з дерматовенерологом. Ізоляція породіллі не потрібна (клінічний протокол «Перинатальні інфекції»).

Частота зараження плода та несприятливого результату вагітності при сифілісі, у зв'язку із яким лікування не проводилось, є найбільшою в разі первинного, вторинного та раннього латентного сифілісу, та зменшується із збільшенням тривалості інфекції. Вагітність не змінює клінічного плину, маніфестацій або результатів діагностичних тестів на сифіліс у дорослих. Супутній сифіліс асоціюється із зростанням ризику перинатального зараження плода ВІЛ (78–83).

Лікування сифілісу під час вагітності слід здійснювати із дотриманням режиму, рекомендованого для не вагітних ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Пеніцилін є ефективним для запобігання інфікування плода та лікування плода у разі зараження, але наявні дані є недостатніми для визначення оптимального режиму застосування пеніциліну (84). Існують певні свідчення на користь додаткової терапії вагітних жінок, не інфікованих ВІЛ, хворих на ранній сифіліс: повторне введення бензатин пеніциліну G, дозою 2,4 млн. одиниць, в/м, через 1 тиждень після першого введення, жінкам із первинним, вторинним та раннім латентним сифілісом (19, 85, 86). Враховуючи сумніви в ефективності стандартної терапії вагітних жінок, не інфікованих ВІЛ, слід розглядати доцільність повторного введення через 1 тиждень ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам (VIII).

Не доведена ефективність та безпека альтернатив пеніциліну в терапії сифілісу під час вагітності або для запобігання інфікуванню плода. Вагітним жінкам із алергією до пеніциліну в анамнезі, слід проводити десенсибілізацію перед введенням пеніциліну (AIII) (19). Еритроміцин та азитроміцин не є надійними засобами лікування інфекції у матері або плода (AI); тетрацикліни не слід застосовувати під час вагітності, через гепатотоксичний вплив та забарвлення кісток та зубів плода (AII) (81, 87). Дані із застосування цефтріаксону (88) для лікування захворювання у матері та запобігання уродженому сифілісу є недостатніми (VIII).

Лікування сифілісу під час другої половини вагітності, за розвитку реакції Яриша-Герксгеймера, може спровокувати передчасні пологи та дистрес-синдром плода (89). Вагітним жінкам слід радити звертатись до акушера-гінеколога, якщо після лікування вони відчувають перейми або зменшення рухів плода. Під час другої половини вагітності, в межах лікування сифілісу, слід проводити ультразвукові обстеження плода для виявлення уродженого сифілісу, але таке обстеження не є приводом відтермінування початку терапії. Ознаки ураження сифілісом плода або плаценти, виявлені за результатами ультразвукового обстеження, свідчать про зростання ризику невдачі лікування плода (90). В таких випадках необхідні консультації із



спеціалістом-акушером. Дані для розробки специфічних рекомендацій для таких ситуацій є недостатніми. В період після > 20 тижнів вагітності, слід розглянути доцільність моніторингу плода та скорочень протягом 24 годин після початку лікування у зв'язку із раннім сифілісом, якщо результати ультразвукового обстеження свідчать про інфікування плода.

Повторне серологічне визначення титру антитіл в третьому триместрі та перед пологами необхідне при отриманні жінкою лікування в зв'язку із сифілісом. Дані стосовно результатів нетрепонемного серологічного тесту після належної для періоду вагітності терапії в зв'язку із сифілісом у ВІЛ-інфікованих жінок є недостатніми. Титр нетрепонемних антитіл слід визначати щомісячно у жінок із групи підвищеного ризику повторного інфікування. Клінічні ознаки та титр нетрепонемних антитіл повинні відповідати стадії захворювання, хоча більшість жінок народжують до остаточного визначення серологічної відповіді. Лікування матері, із великою ймовірністю, може бути неадекватним, якщо вона народжує раніше, ніж через 30 днів лікування, за наявності у жінки клінічних ознак інфекції, або якщо титр антитіл у матері більш ніж в чотири рази перевищує титр до початку лікування (19).

### **Рекомендації із лікування інфекції, збудником якої є *Treponema pallidum* (сифіліс), та профілактика захворювання**

Емпіричне лікування, в очікуванні результатів тестів, рекомендоване для профілактики захворювання вразі експозиції при статевих стосунках.

#### *Показання для лікування:*

- Статеві контакти в період 90 днів до діагностування первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу у партнера, *навіть якщо серологічні результати негативні (АІІ);*
- Статеві контакти в період > 90 днів до діагностування у партнера сифілісу, н якщо неможливе проведення негайного серологічного дослідження або подальшого обстеження (АІІІ).

#### *Лікування:*

- Таке ж, як на ранній стадії сифілісу, описане нижче.

#### **Загальні рекомендації із лікування сифілісу:**

- Ефективність альтернатив пеніциліну в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів належним чином не досліджена, за їхнього застосування потрібний ретельний клінічний та серологічний моніторинг.
- Реакція Яриша-Герксгеймера є гострою фебрильною реакцією, яка часто супроводжується головним болем і міальгією, та можлива протягом перших 24 годин після початку лікування раннього сифілісу. *Реакція виникає частіше у осіб на ранніх стадіях сифілісу, з високими нетрепонемними титрами антитіл, і за попереднього лікування пеніциліном. Пацієнти мають бути попереджені про цю реакції і інформовані, що це не алергічна реакція на пеніцилін.*

#### **Рекомендоване лікування, із урахуванням стадії захворювання:**

##### ***Рання стадія (первинний, вторинний та ранній латентний сифіліс)***

#### *Рекомендована терапія:*

- Бензатин пеніцилін G, по 2,4 млн. одиниць, в/м, одноразово (АІІ)

#### *Альтернативна терапія (для пацієнтів із алергією на пеніцилін):*

- Доксидиклін, дозою 100 мг, п/о, двічі на добу, протягом 14 днів (ВІІ), або
- Цефтриаксон, по 1 г, в/м або в/в, щоденно, протягом 10–14 днів, (ВІІ), або
- Азитроміцин, по 2 г, п/о, однократно (ВІІ).

**Примітка:** Є повідомлення про хромосомні мутації та невдачі терапії, асоційовані із

азитроміцином. Азитроміцин слід застосовувати із обережністю, якщо використання пеніциліну або доксицикліну неможливе. Азитроміцин **не рекомендований** до застосування у ЧСЧ або жінок під час вагітності (АІІ).

**Примітка:** Пацієнтам із алергією на пеніцилін, за відсутності гарантії дотримання рекомендованого режиму терапії або подальшого спостереження, слід проводити десенсибілізацію та призначати бензатин пеніцилін.

**Пізній латентний сифіліс (> 1 року, або тривалість невідома; ознаки нейросифілісу відсутні)**

*Рекомендована терапія:*

- Бензатин пеніцилін G, по 2,4 млн. одиниць, в/м, один раз на тиждень, тричі (АІІ)

*Альтернативна терапія (для пацієнтів із алергією на пеніцилін):*

- Доксициклін, дозою 100 мг, п/о, двічі на добу, протягом 28 днів (ВІІІ).

**Примітка:** Пацієнтам із алергією на пеніцилін, за відсутності гарантії дотримання рекомендованого режиму терапії або подальшого спостереження, слід проводити десенсибілізацію та призначати бензатин пеніцилін.

**Пізні стадії сифілісу (третинний сифіліс – серцево-судинний або гумозний сифіліс)**

- Обстеження ЦСР для виключення діагнозу нейросифілісу та консультація із спеціалістом із інфекційних захворювань для визначення належного лікування.

*Рекомендована терапія:*

- Бензатин пеніцилін G, по 2,4 млн. одиниць, в/м, один раз на тиждень, тричі (АІІ).

**Нейросифіліс, захворювання із ураженням органів слуху або зору**

*Рекомендована терапія:*

- Водний розчин кристалічного пеніциліну G, сумарною дозою 18–24 млн. одиниць на добу, із введенням по 3–4 млн. одиниць в/в, через кожні 4 години, або шляхом тривалої в/в інфузії, протягом 10–14 днів (АІІ) +/- бензатин пеніцилін G, по 2,4 млн. одиниць в/м, один раз на тиждень, тричі, по завершенні в/в терапії (СІІІ);
- Пацієнтам із алергією на сульфаніламід **не слід** призначати пробенцид, отже, схема, заснована на прокаїн пеніциліні, не рекомендована таким пацієнтам (АІІІ).

*Альтернативна терапія для пацієнтів із алергією на пеніцилін:*

- Десенсибілізація є найкращим методом; якщо вона неможлива, слід призначати цефтріаксон, по 2 г, в/м або в/в, щоденно, протягом 10–14 (ВІІ).

**Скорочення:** ЦСР = цереброспінальна рідина; в/м = внутрішньом'язово; в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

### Літературні джерела

1. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sexually transmitted infections*. Feb 1999;75(1):3–17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448335>.
2. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis*. Oct 2001;28(10):579–597. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689757>.
3. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis*. Jan 2000;27(1):53–59. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654870>.
4. Torian LV, Makki HA, Menzies IB, Murrill CS, Weisfuse IB. HIV infection in men who have sex with men, New York City Department of Health sexually transmitted disease clinics, 1990–1999: a decade of serosurveillance finds that racial disparities and associations between HIV and gonorrhea persist. *Sex Transm Dis*. Feb 2002;29(2):73–78. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818891>.

5. Stolte IG, Dukers NH, de Wit JB, Fennema JS, Coutinho RA. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. *Sexually transmitted infections*. Jun 2001;77(3):184-186. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402225>.
6. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis*. Oct2005;32(10 Suppl):S4-10. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205291>.
7. Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, et al. A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City: association With HIV infection. *Sex Transm Dis*. Oct 2004;31(10):581-587. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15388994>.
8. Centers for Disease C, Prevention. Outbreak of syphilis among men who have sex with men--Southern California,2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Feb 23 2001;50(7):117-120. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11393490>.
9. Calza L, Manfredi R, Marinacci G, Tadolini M, Fortunato L, Chiodo F. Efficacy of penicillin G benzathine as antimicrobial treatment of cutaneous secondary syphilis in patients with HIV infection. *Journal of chemotherapy*. Oct2002;14(5):533-534. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12462435>.
10. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW, 3rd. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis*. Aug 2001;28(8):448-454. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473216>.
11. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med*. Dec 1 1990;113(11):872-881. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240901>.
12. Radolf JD, Kaplan RP. Unusual manifestations of secondary syphilis and abnormal humoral immune response to *Treponema pallidum* antigens in a homosexual man with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Feb 1988;18(2 Pt 2):423-428. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2963840>.
13. Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*. Dec 2011;53 Suppl 3:S110-128. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080265>.
14. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*. Jun 19 2008;22(10):1145-1151. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525260>.
15. Centers for Disease C, Prevention. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men--four cities, United States, January 2002-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jun 29 2007;56(25):625-628. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597693>.
16. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. Oct 21 2004;18(15):2075-2079. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577629>.
17. Modjarrad K, Vermund SH. Effect of treating co-infections on HIV-1 viral load: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. Jul 2010;10(7):455-463. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610327>.
18. Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Mar 1 2007;44(3):356-359. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159654>.
19. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines,2010. *MMWR Recomm Rep*. Dec 17 2010;59(RR-12):1-110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
20. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis*. Mar 2006;33(3):143-148. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505739>.
21. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis*. Mar 2001;28(3):158-165. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289198>.
22. Dourmishev LA, Popov JM, Rusinova D. Paraneoplastic dermatomyositis associated with testicular cancer: a case report and literature review. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*. 2010;19(1):39-43. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20372774>.
23. Bayne LL, Schmidley JW, Goodin DS. Acute syphilitic meningitis. Its occurrence after clinical and serologic cure of secondary syphilis with penicillin G. *Arch Neurol*. Feb 1986;43(2):137-138. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3947251>.
24. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, Lukehart SA. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med*. Jun 18 1987;316(25):1587-1589. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3587291>.

25. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* Feb 1 2004;189(3):369-376. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745693>.
26. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis.* Apr 1 2004;38(7):1001-1006. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034833>.
27. Biotti D, Bidot S, Mahy S, et al. Ocular syphilis and HIV infection. *Sex Transm Dis.* Jan 2010;37(1):41-43. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118676>.
28. Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. *Sexually transmitted infections.* Feb 2011;87(1):4-8. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798396>.
29. Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes and infection / Institut Pasteur.* Oct 1999;1(12):1035-1049. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617935>.
30. Centers for Disease C, Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Feb 11 2011;60(5):133-137. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307823>.
31. Centers for Disease C, Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Aug 15 2008;57(32):872-875. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701877>.
32. Wohrl S, Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(4):335-339. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874420>.
33. Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC, Hook EW, 3rd. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* Jun 1992;165(6):1124-1126. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583332>.
34. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med.* Jul 31 1997;337(5):307-314. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9235493>.
35. Augenbraun MH, DeHovitz JA, Feldman J, Clarke L, Landesman S, Minkoff HM. Biological false-positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* Dec 1994;19(6):1040-1044. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888531>.
36. Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma. A diagnostic dilemma. *Ann Intern Med.* Oct 1987;107(4):492-495. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3307583>.
37. Kingston AA, Vujevich J, Shapiro M, et al. Seronegative secondary syphilis in 2 patients coinfecting with human immunodeficiency virus. *Archives of dermatology.* Apr 2005;141(4):431-433. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837859>.
38. Augenbraun M, Rolfs R, Johnson R, Joesoef R, Pope V. Treponemal specific tests for the serodiagnosis of syphilis. Syphilis and HIV Study Group. *Sex Transm Dis.* Nov 1998;25(10):549-552. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858352>.
39. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* Mar 2007;34(3):141-144. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865051>.
40. Ghanem KG. Sensitivity and specificity of lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms reply. *Clin Infect Dis.* 2009;49:162-163.
41. Marra CM. Deja vu all over again: when to perform a lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis.* Mar 2007;34(3):145-146. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325601>.
42. Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, Jove DF, Lopez B, Schroeter AL. Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med.* Feb 1978;138(2):252-255. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/343742>.
43. Rietmeijer CA. Risk reduction counselling for prevention of sexually transmitted infections: how it works and how to make it work. *Sexually transmitted infections.* Feb 2007;83(1):2-9. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283359>.
44. Force USPST. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* Oct 7 2008;149(7):491-496, W495. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838729>.
45. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM, Jr., et al. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. *JAMA.* Oct 7 1998;280(13):1161-1167. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9777816>.

46. Richardson JL, Milam J, Stoyanoff S, et al. Using patient risk indicators to plan prevention strategies in the clinical care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Oct 1 2004;37 Suppl 2:S88-94. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385904>.
47. Fisher JD, Cornman DH, Osborn CY, Amico KR, Fisher WA, Friedland GA. Clinician-initiated HIV risk reduction intervention for HIV-positive persons: Formative Research, Acceptability, and Fidelity of the Options Project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Oct 1 2004;37 Suppl 2:S78-87. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385903>.
48. Branger J, van der Meer JT, van Ketel RJ, Jurriaans S, Prins JM. High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening. *Sex Transm Dis.* Feb 2009;36(2):84-85. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18971797>.
49. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* Sep 1 2009;49(5):651-681. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640227>.
50. CDC, HRSA NIH, HIVMA/IDSA, and the HIV Prevention in Clinical Care Working Group. Recommendations for incorporating human immunodeficiency virus (HIV) prevention into the medical care of persons living with HIV. *Clin Infect Dis.* Jan 1 2004;38(1):104-121. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679456>.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep.* Nov 7 2008;57(RR-9):1-83; quiz CE81-84. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987617>.
52. Moore MB, Jr., Price EV, Knox JM, Elgin LW. Epidemiologic Treatment of Contacts to Infectious Syphilis. *Public Health Rep.* Nov 1963;78:966-970. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14084872>.
53. Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, Brown WJ. Therapy for incubating syphilis. Effectiveness of gonorrhea treatment. *JAMA.* Nov 1 1971;218(5):711-713. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5171497>.
54. Schober PC, Gabriel G, White P, Felton WF, Thin RN. How infectious is syphilis? *Br J Vener Dis.* Aug 1983;59(4):217-219. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6871650>.
55. Hook EW, 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* Apr 16 1992;326(16):1060-1069. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549153>.
56. Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med.* Jul 1995;99(1):55-63. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7598143>.
57. Walter T, Lebouche B, Mialhes P, et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* Sep 15 2006;43(6):787-790. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912958>.
58. Ghanem KG, Erbdelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis.* Mar 15 2006;42(6):e45-49. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477545>.
59. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med.* Oct 2008;121(10):903-908. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823862>.
60. Hook EW, 3rd, Roddy RE, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis.* Oct 1988;158(4):881-884. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3171231>.
61. Kiddugavu MG, Kiwanuka N, Wawer MJ, et al. Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sex Transm Dis.* Jan 2005;32(1):1-6. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15614114>.
62. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med.* Sep 22 2005;353(12):1236-1244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177249>.
63. Hook EW, 3rd, Behets F, Van Damme K, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis.* Jun 1 2010;201(11):1729-1735. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20402591>.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Azithromycin treatment failures in syphilis infections--San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Mar 12 2004;53(9):197-198. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017376>.
65. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med.* Jul 8 2004;351(2):154-158. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247355>.
66. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2006;42(3):337-345. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392078>.

67. Martin IE, Tsang RS, Sutherland K, et al. Molecular characterization of syphilis in patients in Canada: azithromycin resistance and detection of *Treponema pallidum* DNA in whole-blood samples versus ulcerative swabs. *J Clin Microbiol.* Jun 2009;47(6):1668-1673. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339468>.
68. Wu H, Chang SY, Lee NY, et al. Evaluation of macrolide resistance and enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* in patients with syphilis in Taiwan: a prospective multicenter study. *J Clin Microbiol.* Jul 2012;50(7):2299-2304. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518868>.
69. Chen CY, Chi KH, Pillay A, Nachamkin E, Su JR, Ballard RC. Detection of the A2058G and A2059G 23S rRNA GenePoint Mutations Associated with Azithromycin Resistance in *Treponema pallidum* by Use of a TaqMan Real-Time Multiplex PCR Assay. *J Clin Microbiol.* Mar 2013;51(3):908-913. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284026>.
70. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* Nov 1992;93(5):481-488. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1442850>.
71. Smith NH, Musher DM, Huang DB, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS.* May 2004;15(5):328-332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117503>.
72. Bernal E, Munoz A, Ortiz Mdel M, Cano A. [Syphilitic panuveitis in an HIV-infected patient after immune restoration]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Oct 2009;27(8):487-489. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406524>.
73. Long CM, Klausner JD, Leon S, et al. Syphilis treatment and HIV infection in a population-based study of persons at high risk for sexually transmitted disease/HIV infection in Lima, Peru. *Sex Transm Dis.* Mar 2006;33(3):151-155. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508525>.
74. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis.* Oct 2008;47(7):893-899. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715154>.
75. Yang CJ, Lee NY, Lin YH, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the HIV infection epidemic: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis.* Oct 15 2010;51(8):976-979. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825309>.
76. Rekart ML, Patrick DM, Chakraborty B, et al. Targeted mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *Lancet.* Jan 25 2003;361(9354):313-314. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559870>.
77. Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sexually transmitted infections.* Apr 2000;76(2):73-79. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858706>.
78. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bulletin of the World Health Organization.* Jun 2004;82(6):433-438. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356936>.
79. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS.* Mar 26 1998;12(5):513-520. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543450>.
80. Lee MJ, Hallmark RJ, Frenkel LM, Del Priore G. Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet.* Dec 1998;63(3):247-252. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989893>.
81. Wendel GD, Jr., Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis.* Oct 15 2002;35(Suppl 2):S200-209. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353207>.
82. Kreitchmann R, Fuchs SC, Suffert T, Preussler G. Perinatal HIV-1 transmission among low income women participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study. *BJOG.* Jun 2004;111(6):579-584. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198786>.
83. Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *AIDS.* Sep 11 2006;20(14):1869-1877. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954728>.
84. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD001143. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686978>.
85. Donders GG, Desmyter J, Hooft P, Dewet GH. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative African women. *Sex Transm Dis.* Feb 1997;24(2):94-101. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111755>.
86. Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2002;186(3):569-573. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904625>.

87. Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2003;188(3):714-718. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634646>.
88. Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Transm Dis.* 2005; 32(8):495-498. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16041252](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16041252).
89. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD, Jr. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Mar 1990;75(3 Pt 1):375-380. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2304710>.
90. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD, Jr. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol.* Jun 2001;97(6):947-953. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384701>.

## Кандидоз із ураженням шкіри та слизових оболонок

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Орофарингеальний кандидоз та кандидоз стравоходу часто спостерігається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (1, 2). Здебільшого збудником захворювання є *Candida albicans*. Розвиток орофарингеального кандидозу та кандидозу стравоходу є індикатором імунодефіциту і найчастіше спостерігається у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, захворювання стравоходу, як правило, спостерігається за нижчого рівня CD4 клітин, ніж орофарингеальне захворювання (1, 2). І навпаки, вагінальний кандидоз, однократний епізод або рецидивне захворювання, часто спостерігається у здорових дорослих жінок та не є свідченням ВІЛ-інфекції. Впровадження високоефективної антиретровірусної терапії (ВААРТ) забезпечило значне зниження частоти орофарингеального кандидозу та кандидозу стравоходу, а також істотне зменшення частоти випадків стійкого захворювання.

Резистентність до флуконазолу (або азолів) є, переважно, наслідком попереднього прийому флуконазолу (або інших азолів), зокрема, при багаторазовому, довготривалому прийомі (3–5). В таких умовах резистентність мікроорганізмів виду *C. albicans* асоціюється із поступовою появою інших представників цього роду, зокрема *Candida glabrata*, в ролі причини стійкого кандидозу слизових оболонок у пацієнтів із важким імунодефіцитом та низьким вмістом CD4 клітин (3, 6).

### Клінічні маніфестації

Орофарингеальний кандидоз характеризується наявністю безболісних білих кремоподібних бляшок на слизових оболонках щік, м'якого або твердого піднебіння, слизових оболонках ротової порожнини та глотки, або нальоту на поверхні язика. Такий наліт легко видаляється шпателем для язика або іншим інструментом. Рідше спостерігаються еритематозні плями без білого нальоту на передній чи задній частині верхнього піднебіння, або на язичку. Мікроорганізми роду *Candida* також можуть бути причиною ангулярного хейліту.

Симптомами кандидозу стравоходу, як правило, є за грудиною печучий біль або дискомфорт та біль при ковтанні; інколи кандидоз стравоходу може мати безсимптомний перебіг. При ендоскопічному обстеженні виявляють білі бляшки, подібні до таких при орофарингеальному захворюванні. Інколи бляшки можуть збільшуватись, утворюючи поверхневі виразки слизових оболонок стравоходу із центральним або периферичним білуватим ексудатом.

У ВІЛ-інфікованих жінок із захворюванням ранньої стадії ознаки вагініту, внаслідок ураження мікроорганізмами роду *Candida*, є такими ж, як у жінок, не інфікованих ВІЛ: спостерігаються білі вагінальні виділення, асоційовані із свербіжем слизових оболонок від низького до середнього ступеня важкості, із спорадичними рецидивами. У жінок із важким імунодефіцитом можливі важчі епізоди та частіші рецидиви. На відміну від орофарингеального кандидозу, вагінальний кандидоз спостерігається рідше, і рідко нечутливий до лікування азолами.

### Діагностика

Орофарингеальний кандидоз, як правило, діагностується на основі клінічних симптомів, а саме – характерного зовнішнього вигляду уражень. На відміну від волосистої лейкоплакії язика, білий наліт при орофарингеальному кандидозі легко видаляється зі слизових оболонок. За потреби лабораторного підтвердження, можливе мікроскопічне дослідження матеріалу, взятого зі слизових оболонок, для виявлення характерних грибків або гіфів, із використанням зразків, оброблених гідроксидом калію. Щоб визначити наявний вид *Candida* здійснюється посів ексудату.



Для діагнозу кандидозу стравоходу потрібна безпосередня ендоскопічна візуалізація уражень, із гістологічною демонстрацією характерних грибків роду *Candida* в тканинах, та підтвердження діагнозу результатами посіву із ідентифікацією збудника. Діагноз часто ставиться емпірично, із урахуванням симптомів та відповіді на терапію, або за результатами візуалізації уражень та аналізу мазка або зіскобу, без гістологічного визначення.

Вагінальний кандидоз, як правило, діагностується на підставі клінічної картини та демонстрації характерних бластул та грибків із гіфами в вагінальному секреті, за результатами мікроскопічного дослідження зразків, оброблених гідроксидом калію. Культуральне підтвердження рідко є необхідним, але посів може забезпечити додаткову інформацію. Самодіагностика вагініту є ненадійною; мікроскопічне дослідження та посів потрібні для уникнення зайвого лікування.

### **Запобігання зараженню**

Мікроорганізми роду *Candida* входять до складу нормальної мікрофлори слизових оболонок здорової людини. Способи уникнути зараження цими грибками відсутні.

### **Профілактика захворювання**

Дані проспективних контрольованих досліджень свідчать про те, що флуконазол зменшує ризик кандидозу слизових оболонок (тобто, орофарингеального кандидозу, кандидозу стравоходу та вагінального кандидозу) у пацієнтів із важкою ВІЛ-інфекцією (7–10). Тим Проте широка первинна профілактика не рекомендована, оскільки кандидоз слизових оболонок не є важким захворюванням, не асоціюється із смертністю, лікування є високоефективним. Наслідками первинної протигрибкової профілактики можуть бути захворювання, спричинені резистентними до лікарських засобів штамми *Candida*, та значні лікарські взаємодії. До того ж довготривала профілактика із застосуванням засобів для перорального прийому є дорогою. Таким чином, широка первинна профілактика **не рекомендована (AIII)**.

### **Лікування захворювання**

Флуконазол для перорального прийому є ефективним, за даними окремих досліджень його ефективність при лікуванні орофарингеального кандидозу вища проти засобів для зовнішнього застосування. До того ж застосування флуконазолу для перорального прийому є зручнішим, ніж зовнішніх засобів, і флуконазол краще переноситься. Таким чином, при лікуванні орофарингеального кандидозу перевагу слід надавати флуконазолу (**AI**) (11).

Застосування зовнішніх засобів, а не системних препаратів для перорального прийому, знижує системний вплив, ризик лікарських взаємодій та системних побічних явищ, а також, ймовірно, зменшує ризик розвитку вторинної резистентності до протигрибкових засобів. При епізодах орофарингеального кандидозу від низького до середнього ступеня важкості адекватним є призначення засобів для зовнішнього застосування, між ними і міконазолу, один раз на добу, в формі мукоадгезивних защічних таблеток по 50 мг (**BI**), або клотримазолу, в формі пастилок, 5 разів на добу (**BI**). В багатоцентровому рандомізованому дослідженні, із залученням ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ефективність аплікації в зоні іклової ямки міконазолу, мукоадгезивних защічних таблеток по 50 мг, один раз на добу, була порівнянною із ефективністю аплікації клотримазолу, в формі пастилок, 5 разів на добу (12). Ністатин, в формі суспензії або пастилок, чотири рази на добу, є додатковою альтернативою (**BII**) (13).

Ефективність застосування перорального розчину ітраконазолу протягом 7–14 днів є порівнянною із ефективністю флуконазолу для перорального застосування в терапії орофарингеального кандидозу, але цей препарат переноситься гірше (**BI**) (13). Ефективність перорального розчину посаконазолу, (14) також є порівнянною із ефективністю флуконазолу, засіб переноситься краще, ніж розчин ітраконазолу (**BI**). Обидва протигрибкових засоби є

альтернативою флуконазолу для перорального застосування, хоча ситуації, коли потрібне призначення цих препаратів замість флуконазолу для лікування кандидозу слизових оболонок є дуже рідкісними. Дані багатоцентрового рандомізованого дослідження свідчать, що посаконазол є ефективнішим за флуконазол в збереженні клінічного успіху після завершення протигрибкової терапії (14). Ітраконазол в капсулах є менш ефективним, ніж флуконазол, через варіабельну абсорбцію, до того ж застосування препарату асоціюється із більшою кількістю лікарських взаємодій, ніж за приймання флуконазолу.

Для ефективного лікування кандидозу стравоходу потрібні системні протигрибкові засоби (AI). Високоєфективним є 14–21 денний курс флуконазолу (перорально чи внутрішньовенно (в/в)) або ітраконазолу (AI). Втім пацієнтам із важкими симптомами може бути важко ковтати таблетки. Як і в разі орофарингеального кандидозу, ітраконазол в капсулах є менш ефективним, ніж флуконазол, внаслідок варіабельної абсорбції (CII). Вориконазол, амфотеріцин Б (в формі дезоксихолату або ліпідного комплексу) та ехінокандини (каспофунгін, мікафунгін та анідулафунгін) є ефективними в лікуванні кандидозу стравоходу (VI). Однак є певні дані щодо більшої частоти рецидивів кандидозу стравоходу після лікування ехінокандинами (15, 16). Отже, в терапії кандидозу стравоходу перевагу слід надавати флуконазолу для перорального або в/в застосування (AI). Хоча симптоми ураження іншими патогенними мікроорганізмами (цитомегаловірусна інфекція, езофагіт, збудником якого є вірус простого герпесу) є подібними до симптомів кандидозу стравоходу, перед ендоскопією необхідно провести діагностичну або терапевтичну тестову протигрибкову терапію. За відсутності відповіді на протигрибкову терапію, рекомендована ендоскопія для ідентифікації причини езофагіту або виявлення резистентного до лікарських засобів штаму *Candida* (AII).

У більшості ВІЛ-інфікованих жінок вагінальний кандидоз перебігає без ускладнень, спостерігається швидка відповідь на короткотривалі курси пероральної або місцевої терапії, із застосуванням:

- Флуконазолу, перорально (AII);
- Азольних засобів, місцево (клотримазол, бутоконазол, міконазол, тіоконазол або терконазол) (AII);
- Ітраконазол, розчин для перорального застосування (VI).

*Коментар робочої групи:* в Україні, на момент написання клінічної настанови, міконазол у формі мукоадгезивних защічних таблеток, клотримазол в формі пастилок, тіоконазол і терконазол не зареєстровані як лікарські засоби.

При важких епізодах або рецидивах вагініту слід застосовувати флуконазол для перорального застосування або протигрибкові засоби для зовнішнього застосування протягом  $\geq 7$  днів (AII).

### **Особливості початку АРТ**

Відсутні особливості початку антиретровірусної терапії (АРТ) у пацієнтів із кандидозом шкіри та слизових оболонок. Наразі не підтверджена необхідність відтермінування АРТ до завершення лікування кандидозу.

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

У більшості пацієнтів із кандидозом шкіри та слизових оболонок спостерігається швидка відповідь на протигрибкову терапію; інтенсивність ознак та симптомів знижується через 48–72 години. Короткотривалі курси місцевої терапії рідко асоціюються із побічними явищами, хоча можливі шкірні реакції підвищеної чутливості, із висипами та свербіжем. Пероральні азоли можуть викликати нудоту, блювоту, діарею, біль в животі та збільшення активності трансаміназ. Якщо передбачається, що тривалість приймання азолів перевищить 21 день, доцільним є регулярний моніторинг функцій печінки, зокрема у пацієнтів із супутніми

захворюваннями печінки (АІІ). Призначення ехінокандинів дуже рідко викликає несприятливі реакції, при прийманні цих засобів спостерігались випадки інфузійної токсичності, опосередкованої гістаміновими рецепторами, збільшення активності трансаміназ та шкірних висипів. При нирковій недостатності коригування режиму дозування не потрібне.

Наразі відсутні повідомлення про випадки запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), при проведенні АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на кандидоз шкіри та слизових оболонок. Фактично, проведення АРТ асоціюється із істотним зниженням частоти випадків кандидозу.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Невдача протигрибкової терапії, як правило, визначається як наявність ознак або симптомів орофарингеального кандидозу або кандидозу стравоходу після 7–14 денної належної протигрибкової терапії. Рефрактерне захворювання спостерігається приблизно у 4-5% ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кандидозом ротової порожнини або стравоходу, як правило, у пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, та пацієнтів, яким проводились численні курси терапії із застосуванням азольних протигрибкових засобів (4). Для підтвердження невдачі терапії внаслідок резистентності до азолів або виявлення інших причин езофагіту потрібний посів, а вразі кандидозу стравоходу – ендоскопія, зокрема, якщо ці обстеження раніше не проводились.

Застосування посаконазолу, в формі суспензії негайного вивільнення для перорального прийому (по 400 мг, двічі на добу, протягом 28 днів), ефективно в 75% випадків із рефракторним до азолів орофарингеальним кандидозом або кандидозом стравоходу (АІ) (17). Альтернативна терапія полягає в пероральному застосуванні розчину ітраконазолу, таке лікування ефективно для двох третин пацієнтів із рефракторним до флуконазолу кандидозом слизових оболонок (ВІІ) (13). За потреби, для лікування рефракторного до азолів кандидозу стравоходу можливе застосування анідулафунгіну (ВІІ), каспофунгіну (ВІІ), мікафунгіну (ВІІ) або вориконазолу (ВІІ).

Амфотерицин В для в/в введення, як правило, є ефективним для лікування рефрактерного захворювання (ВІІ). Успішним було застосування як амфотерицину В дезоксихолату, так і ліпідних комплексів амфотерицину В (ВІІ). Амфотерицин В в формі пероральної суспензії (по 1 мл суспензії концентрацією 100 мг/мл, 4 рази на добу) є іноді ефективним в терапії пацієнтів із орофарингеальним кандидозом, за відсутності відповіді на ітраконазол (ВІІ), але цей продукт не є комерційно доступним у Сполучених Штатах

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент написання клінічної настанови, амфотерицин В в формі пероральної суспензії не зареєстрований як лікарський засіб.*

### **Профілактика рецидиву**

#### **Показання для початку вторинної профілактики**

В рандомізованому клінічному дослідженні (10) із залученням ВІЛ-інфікованих пацієнтів та вмістом CD4 клітин < 150 клітин/мм<sup>3</sup>, зареєстрована менша частота епізодів орофарингеального кандидозу та інших інвазивних грибкових інфекцій за проведення тривалої терапії із застосуванням флуконазолу (3 рази на тиждень), якщо порівнювати із епізодичним отриманням флуконазолу в зв'язку із рецидивами. Дані цього дослідження продемонстрували також відсутність різниці ризику розвитку клінічно значущої резистентності до флуконазолу у пацієнтів з обох груп та за отримання АРТ.

Проте вторинна профілактика (постійна супресивна терапія) більшістю спеціалістів із лікування ВІЛ не рекомендована для запобігання рецидивному орофарингеальному або вагінальному кандидозу, за винятком частих рецидивів тяжкого ступеня (ВІІІ), враховуючи,

що терапія в зв'язку із гострим захворюванням є ефективною, з низьким рівнем смертності внаслідок захворювання шкіри або слизових оболонок, можливості появи резистентних штамів *Candida* та лікарських взаємодій, а також високої вартості профілактики.

При частих або важких рецидивах можливе пероральне застосування флуконазолу для супресивної терапії та запобігання орофарингеальному кандидозу (VI), кандидозу стравоходу (VI), або вагінальному кандидозу (VII) (7–9). Для запобігання кандидозу стравоходу ефективно також пероральне застосування посаконазолу (VII) (18). За призначення ВІЛ-інфікованим пацієнтам із важким імунодефіцитом постійної підтримувальної терапії із застосуванням азолів, слід враховувати можливість розвитку вторинної резистентності до азолів. Рішення про призначення вторинної профілактики повинне ґрунтуватись на ряді важливих чинників. Ними є вплив рецидиву на самопочуття та якість життя пацієнта, потреба в профілактиці інших грибкових інфекцій, вартість, можливі побічні явища та, найважливіше, лікарські взаємодії (19).

Частота рецидивів є високою у пацієнтів із рефрактерним до азолів орофарингеальним кандидозом або кандидозом стравоходу із початковою відповіддю на ехінокандини, вориконазол або посаконазол. Таким пацієнтам слід призначати вторинну профілактику аж до відновлення функцій імунної системи завдяки АРТ (AIII).

#### **Показання для припинення вторинної профілактики**

Для ситуацій із призначеною вторинною профілактикою відсутні дані, на яких могли б ґрунтуватись рекомендації щодо її припинення. На підставі досвіду, набутого при лікуванні інших опортуністичних інфекцій (OI), доцільним є припинення вторинної профілактики за збільшення вмісту CD4 клітин до рівня > 200 клітин/мм<sup>3</sup> після початку АРТ (AIII).

#### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Вагітність збільшує ризик вагінальної колонізації мікроорганізмами роду *Candida*. Діагностика орофарингеального кандидозу, кандидозу стравоходу або вагінального кандидозу є такою ж, як і у не вагітних жінок.

Якщо це можливо, перевагу при лікуванні кандидозу ротової порожнини або вагінального кандидозу слід надавати засобам для зовнішнього застосування (AIII). Хоча разовий, епізодичний прийом флуконазолу не асоціюється із уродженими вадами розвитку людини, його прийом не достань досліджений. Втім є повідомлення про п'ять випадків уроджених дефектів, а саме: краніосиностозу, характерних деформацій обличчя, синостозу пальців та контрактури кінцівок (ембріопатія, зумовлена флуконазолом), у дітей, народжених жінками, які довго отримували флуконазол дозою 400 мг або більше на добу під час вагітності (20). Враховуючі ці дані, рекомендоване застосування амфотерицину В, а не флуконазолу у високих дозах під час першого триместру вагітності, у зв'язку із інвазивними або рефрактерними кандидозами стравоходу (AIII). Потрібне обстеження дітей, народжених жінками, які тривалий час приймали амфотерицин В перед пологами, для виявлення порушень ниркових функцій та гіпокаліємії. Доведено, що ітраконазол у високих дозах має тератогенний вплив на тварин, однак метаболічний механізм, який обумовлює такий вплив, у людини відсутній, отже, ці дані незастосовні до людини. Дані, отримані в ряді випадків, не свідчать про зростання ризику уроджених вад розвитку при отриманні жінкою ітраконазолу (21), але досвід його застосування є обмеженим. Відсутні дані стосовно результатів вживання посаконазолу; відомо, що лікарський засіб асоціюється із скелетними аномаліями у щурів та чинить ембріотоксичний вплив на кроликів при введенні дозами, які забезпечували концентрацію в плазмі крові, еквівалентну до такої у людини. Вориконазол класифікований FDA як препарат категорії D, внаслідок асоціації із вовчою пащею та нирковими дефектами у щурів та ембріотоксичний вплив на кроликів. Але дані щодо застосування вориконазолу в терапії вагітних жінок відсутні,

отже, його застосування під час першого триместру вагітності не рекомендоване. При введенні тваринам мікафунгіну у потомства спостерігались множинні аномалії, а при введенні анідулафунгіну та каспофунгіну – дефекти окостеніння. Дані щодо застосування цих препаратів в терапії вагітних жінок відсутні, отже, їх застосування під час вагітності не рекомендоване (AIII).

Хіміопротекторну, як постійну підтримувальну терапію, так і вторинну профілактику, для запобігання орофарингеальному кандидозу, кандидозу стравоходу, або вагінальному кандидозу, із застосуванням системних азолів, під час вагітності **розпочинати не слід** (AIII). Профілактику із застосуванням системних азолів **слід відмінити** після виявлення вагітності у ВІІ-інфікованих жінок (AIII).

#### Рекомендації щодо лікування кандидозів слизових оболонок

##### Лікування кандидозу слизових оболонок

##### **Орофарингеальний кандидоз: перший епізод (тривалість терапії: 7–14 днів)**

Рекомендована пероральна терапія:

- Флуконазол, по 100 мг, п/о, один раз на добу (AI), або

Рекомендована місцева терапія:

- Клотримазол, в пастилках, по 10 мг, п/о, 5 разів на добу (VI), або
- Міконазол, мукоадгезивні защічні таблетки, по 50 мг: аплікація до поверхні слизової оболонки біля іклової ямки один раз на день (не слід ковтати, жувати або подрібнювати таблетки). Докладніша інформація із застосування подана в інструкції (VI).

Альтернативна пероральна терапія:

- Ітраконазол, розчин до перорального застосування, по 200 мг, п/о, щоденно (VI), або
- Посаконазол, суспензія для перорального застосування, по 4–6 мл, тричі на добу, або 1–2 пастилки, 4–5 разів на день (VII).

Альтернативна місцева терапія:

- Ністатин, суспензія, по 4–6 мл, тричі на добу, або 1–2 пастилки, 4–5 разів на день (VII).

##### **Кандидоз стравоходу (тривалість терапії: 14–21 день)**

**Примітка:** Для ефективного лікування кандидозу стравоходу необхідні системні протигрибкові засоби (AI).

Рекомендована терапія:

- Флуконазол, по 100 мг (до 400 мг), п/о або в/в, один раз на добу (AI), або
- Ітраконазол, розчин до перорального застосування, по 200 мг, п/о, щоденно (AI).

Альтернативна терапія:

- Вориконазол, по 200 мг, п/о, або в/в, два рази на добу (VI), або
- Посаконазол, по 400 мг, п/о, два рази на добу (VII), або
- Каспофунгін, по 50 мг, в/в, щоденно (VI), або
- Мікафунгін, по 150 мг, в/в, щоденно (VI), або
- Анідулафунгін, 100 мг, в/в x 1, потім – по 50 мг в/в, щоденно (VI), або
- Амфотеріцин Б дезоксихолат, дозою 0,6 мг/кг, в/в, щоденно (VI), або
- Ліпідний комплекс амфотерицину Б, дозою 3–4 мг/кг, в/в, щоденно (VIII)

**Примітка:** Є дані, що частота рецидивів кандидозу стравоходу за застосування ехінокандинів більша проти такої за застосування флуконазолу.

##### **Неускладнений вагінальний кандидоз**

Рекомендована терапія:

- Флуконазол, перорально, 150 мг однократно (АII);
- Азоли для місцевого застосування (клотримазол, бутконазол, міконазол, тіконазол або терконазол), 3–7 днів (АII).

*Альтернативна терапія:*

- Ітраконазол, розчин для перорального застосування, по 200 мг, п/о, 3–7 днів (АII).

У разі важкого або рецидивного вагініту необхідне застосування флуконазолу для перорального застосування (по 100–200 мг) або протигрибкових засобів для зовнішнього застосування протягом  $\geq 7$  днів (АII).

**Постійна супресивна терапія**

- Постійна супресивна терапія, як правило, не рекомендована, її наслідками є часті або важкі рецидиви (ВIII).
- При проведенні такої терапії її відміна доцільна за збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 200$  клітин/мкл (АIII).

**У разі потреби супресивної терапії**

*Орофарингеальний кандидоз*

- Флуконазол, по 100 мг, п/о, раз на добу, або 3 рази на тиждень (ВI)

*Кандидоз стравоходу*

- Флуконазол, по 100-200 мг раз на добу (ВI)
- Посаконазол, по 400 мг, п/о, двічі на добу (ВII)

*Вагінальний кандидоз*

- Флуконазол, по 150 мг, п/о, раз на тиждень (ВII)

**Інші рекомендації:**

- Постійне або тривале застосування азолів може сприяти розвитку резистентності.
- Азоли для системного застосування можуть бути причиною істотних лікарських взаємодій із АРВ засобами та засобами, призначеними для лікування ОІ; рекомендації із режиму дозування подані в Таблиці 5. За потреби тривалого застосування рекомендований терапевтичний моніторинг.

**Скорочення:** АРВ = антиретровірусні (засоби); CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; в/в = внутрішньовенно; ОІ = опортуністичні інфекції; п/о = перорально.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання настанови, міконазол в формі мукоадгезивних защічних таблеток, клотримазол в формі пастилок і посаконазол у формі пастилок не зареєстровані як лікарські засоби.

**Літературні джерела:**

1. Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* Aug 9 1984;311(6):354-358. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6738653>.
2. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med.* Aug 1991;151(8):1567-1572. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651690>.
3. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of Candida species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* Jan 1995;39(1):1-8. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7695288>.

4. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* May 2000;30(5):749-756. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816143>.
5. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis.* Jan 1997;24(1):28-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994752>.
6. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* Oct 1997;25(4):843-846. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9356799>.
7. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* Mar 16 1995;332(11):700-705. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854376>.
8. Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Intern Med.* May 1 1997;126(9):689-696. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139554>.
9. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* Dec 1998;27(6):1369-1375. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868644>.
10. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis.* Nov 15 2005;41(10):1473-1480. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231260>.
11. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* Jan 15 2004;38(2):161-189. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699449>.
12. Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad(R) efficacy and safety (SMiLES). *HIV Clin Trials.* Jul-Aug 2010;11(4):186-196. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974574>.
13. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl).* 2010;2(1):89-101. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096388>.
14. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis.* Apr 15 2006;42(8):1179-1186. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575739>.
15. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis.* Sep 15 2004;39(6):842-849. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472817>.
16. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis.* Sep 15 2004;39(6):770-775. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472806>.
17. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis.* Feb 15 2007;44(4):607-614. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17243069>.
18. Vazquez JA, Skiest DJ, Tissot-Dupont H, Lennox JL, Boparai N, Isaacs R. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials.* Mar-Apr 2007;8(2):86-97. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507324>.
19. Marty F, Mylonakis E. Antifungal use in HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* Feb 2002;3(2):91-102. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829723>.
20. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology. Nov 2005;73(11):919-923. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265639>.
21. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf.* 2009;32(3):239-244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.

## Криптококоз

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Збудником більшості криптококових інфекцій, асоційованих із ВІЛ, є грибки виду *Cryptococcus neoformans*, але інколи виявляють і *Cryptococcus gattii*. Тимчасом як *C. neoformans* поширені в усьому світі, *C. gattii* зустрічаються, найчастіше, в Австралії та субтропічних тихоокеанських північно-західних регіонах. До початку ери ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) приблизно у 5-8% ВІЛ-інфікованих пацієнтів в країнах, що розвиваються, діагностували дисемінований криптококоз (1). Сучасні оцінки свідчать, що кожного року в світі діагностують майже 1 млн. випадків криптококового менінгіту, захворювання є причиною смерті понад 600 000 пацієнтів (2). В минулому десятиріччі частота випадків істотно зменшилась в країнах, де проводиться ефективна АРТ, більшість нових випадків діагностують у пацієнтів із щойно виявленою ВІЛ- інфекцією (3). Більшість випадків спостерігається у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 100 клітин/мм<sup>3</sup>.

### Клінічні прояви

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів криптококоз найчастіше спостерігається в формі підгострого менінгіту або менінгоенцефаліту із лихоманкою, нездужанням та головним болем (1). Класичні симптоми та ознаки менінгіту, як-от ригідність шиї та світлобоязнь спостерігаються лише у від чвертини до третини пацієнтів. У окремих пацієнтів спостерігаються симптоми енцефалопатії, як-от летаргія, сплутаний стан свідомості, зміни особистості та втрата пам'яті, як правило, в результаті зростання внутрішньочерепного тиску, внаслідок порушення абсорбції цереброспінальної рідини (ЦСР), або інфікування мозку дріжджовими грибами.

Криптококоз, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як правило, характеризується дисемінованою картиною. Можливе ураження будь-якого органа, різноманітні ураження шкіри у вигляді елементів із центральним заглибленням, які нагадують контагіозний моллюск. Можливі також і ізольовані легеневі ураження; симптомами та ознаками яких є кашель та задишка, рентгенологічні зміни – на знімках грудної клітини спостерігаються затемнення долі легені, дольові та вузлові інфільтрати. Проявом легеневого криптококозу може бути респіраторний дистрес-синдром, картина може бути схожою на пневмоцистну пневмонію.

### Діагностика

За результатами аналізу ЦСР, як правило, виявляють незначне збільшення вмісту сироваткового білка, низьку або нормальну концентрацію глюкози та плеоцитоз, переважно лімфоцитарний. У деяких ВІЛ-інфікованих пацієнтів в ЦСР міститься дуже мало клітин запалення, але препарати, забарвлені тушшю або за Грамом, виявляють велику кількість дріжджоподібних грибків. Підвищений тиск на вході при люмбальній пункції, на рівні  $\geq 25$  см H<sub>2</sub>O спостерігається у 60 - 80% пацієнтів (4, 5).

Діагноз криптококозу ґрунтується на виявленні збудника в посівах крові або ЦСР, мікроскопії препаратів ЦСР, забарвлених тушшю, або виявленні антигену криптококу (CrAg). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на криптококовий менінгіт, посів крові дає позитивний результат в 55% випадках, а посів ЦСР – в 95% випадків; видимі колонії можна побачити через 7 днів. В препаратах ЦСР, забарвлених тушшю, інкапсульовані дріжджові грибки виявляють в 60–80% випадків, але в багатьох лабораторіях Сполучених Штатів цей тест наразі вже не проводиться. В ЦСР криптококовий антиген (CrAg), як правило, виявляють у пацієнтів, хворих на менінгоенцефаліт. В сироватці крові CrAg, як правило, виявляють у пацієнтів як із менінгітом, так і іншими вогнищами інфекції, антитіла можуть бути наявні протягом кількох тижнів або місяців до появи симптомів (6). За виявлення CrAg в сироватці крові, необхідна



люмбальна пункція, для виключення менінгіту. Існують три методи для виявлення антигенів: латекс-аглютинація, імуноферментний аналіз та визначення в бічному потоці (нещодавно розроблений експрес метод). Визначення антигенів є корисним інструментом скринінгу для діагностики криптококозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (7), особливо за потреби відтермінування або неможливості проведення люмбальної пункції.

### **Запобігання зараженню**

Представники *Cryptococcus* є дуже поширеними; зустрічаються в ґрунті. Немає можливості запобігти контакту ВІЛ-інфікованих пацієнтів із *C. neoformans* або *C. gattii*. Обмежені епідеміологічні дані свідчать, що контакти із старим послідом птахів може збільшувати ризик інфікування.

### **Профілактика захворювання**

Оскільки частота криптококозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Сполучених Штатах є низькою, стандартні перевірки, за відсутності симптомів, для виявлення криптококових полісахаридних антигенів в сироватці крові у мешканців країни не рекомендовані.

Проспективні контрольовані дослідження свідчать, що профілактика флуконазолом або ітроконазолом зменшує частоту первинного криптококозу у пацієнтів із вмістом CD4 клітин  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> (8, 9). Однак в Сполучених Штатах первинна профілактика або скринінг, для виявлення CrAg в сироватці крові пацієнтів, за відсутності симптомів, не рекомендовані, враховуючи відносно низьку частоту криптококозів, відсутність забезпеченого профілактикою збільшення виживання, можливість лікарських взаємодій і розвитку резистентності до протигрибкових засобів, та високу вартість (ВІІ).

Пацієнтів з ізольованою криптококовою антигеномією без менінгіту можна досліджувати так само, як і пацієнтів з фокальним легенеvim криптококозом (дивись нижче).

### **Лікування захворювання**

Лікування криптококозу складається із трьох етапів: індукційної, консолідувальної та підтримувальної терапії. Перевагу, в курсі індукційної терапії криптококового менінгіту та інших форм позалегенових криптококозів, слід надавати ліпідним формам амфотерицину ВВ в комбінації із флуцитозином (АІ). Раніше перевагу надавали амфотерицину В дезоксихолату, у дозах від 0,7 до 1,0 мг/кг на добу (АІ). Проте зростає кількість підтверджень ефективності ліпідних форм амфотерицину ВВ при дисемінованому криптококозі, і саме цим препаратам слід надавати перевагу (АІ), зокрема, в терапії пацієнтів із клінічно значним порушенням ниркових функцій через терапію, або за наявності ризику такого порушення. В дослідженні CLEAR, проведеному без порівняння, продемонстрована 58% частота відповіді у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за приймання ліпідних форм амфотерицину ВВ, середньою дозою 4,4 мг/кг на добу (10). В дослідженнях, проведених в Данії та Австралії, 3-тижневий курс ліпосомального амфотерицину ВВ (по 4 мг/кг на добу) забезпечив швидшу стерилізацію ЦСР, ніж амфотерицин ВВ дезоксихолат (по 0,7 мг/кг на добу) (11). Згідно із даними нещодавно опублікованого дослідження щодо порівняння ефективності застосування амфотерицину В дезоксихолату (по 0,7 мг/кг на добу) та ліпосомального амфотерицину ВВ (AmBisome®) (по 3 мг/кг на добу або 6 мг/кг на добу), усі три режими є однаково ефективними, але нефротоксичний вплив був найменшим за приймання ліпосомального амфотерицину ВВ, дозою 3 мг/кг на добу (12).

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання клінічної настанови, флуцитозин і ліпосомальний амфотерицин В не зареєстровані як лікарські засоби.

Таким чином, рекомендоване застосування саме ліпосомального амфотерицину ВВ, дозою від 3 до 4 мг/кг/добу, в ролі індукційної терапії першої лінії (АІ), враховуючи клінічний досвід та

зниження токсичного впливу на нирки, порівняно із результатами застосування амфотерицину В дезоксихолату. Альтернативою є амфотерицин В у формі ліпідного комплексу, дозою 5 мг/кг (**ВІІ**).

Препарати амфотерицину ВВ слід застосовувати в комбінації із флуцитозином, добовою дозою 100 мг/кг, розподіленою на 4 прийоми, протягом  $\geq 2$  тижнів, пацієнтам із нормальною нирковою функцією; така комбінація рекомендована для первинної індукційної терапії (**АІ**). Потрібний ретельний моніторинг ниркових функцій, пацієнтам із порушенням ниркових функцій необхідне відповідне коригування режиму дозування флуцитозину. Додання флуцитозину до амфотерицину ВВ при лікуванні гострого захворювання асоціюється із швидшою стерилізацією ЦСР (13–16). Даними нещодавнього рандомізованого клінічного дослідження також продемонстровано, що комбінація амфотерицину ВВ дезоксихолату, дозою 1,0 мг/кг/добу, та флуцитозину, асоціюється із збільшенням виживання, якщо порівнювати із результатами окремого прийому амфотерицину ВВ, без флуцитозину (17). Ефективність амфотерицину В дезоксихолату в комбінації із флуконазолом, по 400 мг на добу, поступається ефективністю комбінації амфотерицину В та флуцитозину за показником елімінації криптококів із ЦСР (18). Однак результати двох рандомізованих досліджень свідчать про кращі результати застосування амфотерицину В в комбінації із флуконазолом, по 800 мг на добу, ніж за ізольованого приймання амфотерицину В (17, 19). Таким чином, застосування амфотерицину ВВ дезоксихолату, або ліпідного комплексу амфотерицину В, ізольовано або в комбінації із флуконазолом, дозою по 800 мг на добу, є доцільним варіантом за певних обставин, але кращим альтернативним варіантом є призначення ліпідного комплексу амфотерицину ВВ у комбінації із флуцитозином (**ВІ**).

Флуконазол (по 400–800 мг на добу), в комбінації із флуцитозином, також є можливою альтернативою схемам на основі амфотерицину В (**ВІІ**) (20). Флуконазол, ізольовано, за ранньою фунгіцидною активністю поступається амфотерицину В (21) в індукційній терапії; його призначення рекомендоване лише пацієнтам, які не переносять стандартну терапію або за відсутності відповіді на стандартну терапію. Застосовуючи препарат для первинної індукційної терапії, початкова доза повинна становити 1200 мг (**СІІ**) (22).

Після, щонайменше, 2 тижнів успішної індукційної терапії, визначеної як істотне клінічне покращення, та за негативного результату культурального дослідження ЦСР, отриманого при повторній люмбальній пункції, амфотерицин В та флуцитозин можна відмінити, подальша або консолідувальна терапія проводиться із застосуванням флуконазолу, по 400 мг на добу (**АІ**). Така терапія повинна тривати принаймні 8 тижнів (**АІ**) (13, 14, 23). Після цього дозу флуконазолу можна знизити до 200 мг на добу, та продовжувати лікування в формі постійної підтримувальної терапії, тривалістю, щонайменше, до завершення 1 року загальної терапії із застосуванням азолів (дивись нижче розділ «Профілактика рецидиву») (24). Дані щодо результатів застосування новіших триазолів, вориконазолу та посаконазолу в первинній або підтримувальній терапії пацієнтів, хворих на криптококоз, є обмеженими. Більшість даних щодо використання протигрибкових триазолів розширеного спектру дії була отримана при лікуванні рефрактерних випадків, частота успіху становила приблизно 50% (25, 26). Наразі роль посаконазолу та вориконазолу в лікуванні криптококозу не визначена. Вориконазол слід застосовувати із обережністю в комбінації із інгібіторами протеази ВІІ та ефавірензом.

Лікування позалегенового криптококозу без ураження центральної нервової системи (ЦНС) та дифузного легеневого захворювання є таким же, як за ураження ЦНС (**ВІІІ**). При симптомах від низького до середнього ступеня важкості та наявності вогнищевих легневих інфільтратів, доцільне призначення флуконазолу (по 400 мг на добу, протягом 12 місяців) в комбінації із ефективною АРТ (**ВІІІ**). У всіх пацієнтів слід брати зразки ЦСР для виключення ураження

ЦНС,

### **Особливості початку АРТ**

Рекомендації стосовно оптимального часу початку АРТ пацієнтам із гострим криптококовим менінгітом є суперечливими. Дані одного рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного із залученням 35 пацієнтів, хворих на криптококовий менінгіт, свідчать про безпеку початку АРТ через 14 днів після встановлення діагнозу (27). В іншому дослідженні, проведеному в Африці, були продемонстровані гірші результати для 54 пацієнтів, яким проведення АРТ було розпочато через 72 години після діагностування криптококового менінгіту, порівняно із пацієнтами, яким проведення АРТ було розпочато принаймні через 10 тижнів (28). Втім слід зазначити, що в цьому дослідженні для лікування криптококового менінгіту застосовувався флуконазол ізольовано, а АРТ проводилась із застосуванням невірапіну, ставудину та ламівудину. В Сполучених Штатах не рекомендоване призначення ані флуконазолу ізольовано, ані зазначеної схеми АРТ в ролі первинної терапії.

*Рандомізоване клінічне дослідження проводилося в двох сайтах в Африці серед госпіталізованих хворих з гострим криптококовим менінгітом (30) Здійснено порівняльний аналіз хворих на криптококовий менінгіт, яким було розпочато АРТ в період протягом від 1 до 2 тижнів (в середньому 8 днів) після встановлення діагнозу, з пацієнтами, у яких АРТ була відкладена строком до 5 тижнів (в середньому 36 днів) після встановлення діагнозу. На відміну від інших африканських досліджень, в цьому дослідженні використовували амфотерицин В дезоксихолат (0,7-1,0 мг / кг / на день) + 800 мг флуконазолу на добу під час фази індукції протигрибової терапії. Показано значне зростання 6-місячної смертності в групі ранньої АРТ проти групи з відтермінованою АРТ (45% проти 30%,  $p = 0,03$ ). Це зростання було найбільш вираженим протягом від 8 до 30 дня дослідження ( $p = 0,007$ ). Різниця в смертності була ще більшою між групою ранньої АРТ і групою відтермінованої АРТ, якщо кількість лейкоцитів в лікворі була  $<5$  клітин / мкл ( $p = 0,008$ ). Тимчасом як причиною підвищення смертності в групі ранньої АРТ був визначений криптококкоз, неясно, безпосередньою причиною смерті був менінгіт і його наслідки, чи запальний синдром відновлення імунітету (СВІС) (перегляд 2015 року).*

Базуючись на зазначених дослідженнях, за призначення амфотерицину В пацієнтам з криптококкозом доцільним є відтермінування АРТ до завершення етапу індукційної (перші 2 тижні) або індукційної/консолідувальної (10 тижнів) терапії. Затримка початку АРТ може бути особливо важливою для пацієнтів з ознаками підвищеного внутрішньочерепного тиску або у пацієнтів з лейкопенією в лікворі. Отже, АРТ доцільно розпочинати в період від 2 до 10 тижнів після початку протигрибової терапії з конкретним терміном початку АРТ на основі індивідуальних умов і місцевого досвіду (VIII).

*Якщо ефективна АРТ має бути призначена в термін до 10 тижнів, лікарі повинні бути готові до кардинального вирішення ускладнень СВІС, як-от підвищений внутрішньочерепний тиск (ВЧД).*

*Для інших форм криптококозу, для яких ризик СВІС схоже, значно нижчий, оптимальний час початку АРТ та протигрибової терапії не встановлений. Проте здається доцільним відкласти початок АРТ на період від 2-х до 4 тижнів після початку протигрибової терапії (перегляд 2015 року)*

Існує можливість складних, подеколи двобічних лікарських взаємодій усіх триазольних протигрибових засобів із окремими антиретровірусними препаратами. В Таблиці 5 поданий перелік взаємодій та рекомендації щодо коригування режиму дозування, в разі потреби.

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

ВЧТ може бути причиною клінічного погіршення навіть всупереч мікробіологічній відповіді, ймовірність зростає за лікворного тиску при люмбальній пункції  $\geq 25$  см H<sub>2</sub>O (4, 13), якщо її проводити із розміщенням пацієнта горизонтально, на боку, та належною манометрією. Згідно із даними одного масштабного клінічного дослідження, підвищений ВЧТ асоціюється із 93% смертністю під час перших 2 тижнів терапії та 40% смертністю в період з 3 по 10 тижень (4). Хоча невідомо, яким саме пацієнтам із високим тиском при люмбальній пункції загрожує погіршення, пацієнти із симптомами та ознаками ВЧТ потребують негайного клінічного втручання.

Тиск при люмбальній пункції слід вимірювати усім пацієнтам із криптококовим менінгітом за встановлення діагнозу. Заходи для зниження ВЧТ необхідні усім пацієнтам із сплутаним станом свідомості, порушеннями зору, набряком диска зорового нерва, клонусом нижніх кінцівок, або іншими неврологічними ознаками підвищеного тиску. Люмбальна пункція рекомендована, як правило, на початку лікування. Однією із стратегій передбачено видалення, як правило, 20–30 мл ЦСР, завдяки чому тиск знижується принаймні вдвічі (29), та повторювати процедуру щоденно, аж до зниження інтенсивності симптомів та ознак. Шунтування ЦСР через поперековий дренаж або вентрикулостомія показані пацієнтам, яким неможливо провести люмбальну пункцію, та пацієнтам, у яких ознаки та симптоми набряку мозку зберігаються навіть після множинних люмбальних пункцій (ВІІІ). Доведено, що кортикостероїди та маннітол не ефективні в разі підвищеного ВЧТ, їхнє застосування **не рекомендоване** (СІІІ). Застосування ацетазоламіду в терапії підвищеного ВЧТ у пацієнтів із ознаками СВІС є небезпечним та **не повинно використовуватися**(ВІІ).

Після перших 2 тижнів лікування багато експертів радять проводити повторну люмбальну пункцію, для підтвердження елімінації усіх життєздатних мікроорганізмів із ЦСР. Навіть у пацієнтів із клінічним покращенням позитивний результат посіву ЦСР після 2-х тижнів терапії прогнозує майбутній рецидив та менш сприятливі наслідки. В таких випадках окремі експерти радять продовжувати терапію із застосуванням амфотерицину В + флуцитозин аж до отримання негативного результату посіву ЦСР (ВІІІ). Моніторинг титру криптококового полісахаридного антигену в сироватці крові або ЦСР не допомагає прогнозу відповіді на терапію, і **не рекомендований**. За пізнішої появи нових симптомів або клінічних ознак, слід проводити повторну люмбальну пункцію, із визначенням тиску та посів ЦСР.

За пацієнтами, які приймають препарати амфотерицину ВВ, потрібний моніторинг, для виявлення дозозалежного нефротоксичного впливу та порушення балансу електролітів. Попереднє інфузійне введення 500–1000 мл нормального сольового розчину знижує ризик нефротоксичного впливу за застосування амфотерицину В. Застосування ацетаминофену (по 650 мг) та дифенгідраміну (25–50 мг) або гідрокортизону (50–100 мг) за тридцять хвилин до інфузії, ймовірно, пом'якшує побічні реакції на інфузію (ВІІІ), але докази на користь такої практики є обмеженими. Меперідин (25–50 мг, під час інфузії) є ефективним для запобігання та усунення заціпеніння, асоційованого із прийомом амфотерицину В (ВІІ).

За призначення пацієнтам флуцитозину, дозу слід коригувати із урахуванням зміни кліренсу креатиніну та концентрації флуцитозину. Максимальна концентрація флуцитозину в сироватці крові повинна досягатись через 2 години після приймання, терапевтичний діапазон становить від 30 до 80 мкг/мл. Альтернативою є часте проведення загального аналізу крові, для своєчасного виявлення цитопенії. Якщо пацієнти приймають флуцитозин, необхідний також моніторинг для виявлення ознак гепатотоксичності та токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт.

Згідно з оцінкою, у 30% ВІІ-інфікованих пацієнтів, хворих на криптококовий менінгіт, спостерігається СВІС після початку або відновлення ефективної АРТ (30, 31). Пацієнти, у яких

спостерігається СВІС на фоні криптококозу, найчастіше не отримували антиретровірусної терапії раніше, для них характерним є вище навантаження РНК ВІЛ, та менше запалення ЦСР на початку захворювання (32). Розрізнити СВІС та невдачу терапії важко. Загалом ознаками СВІС на фоні криптококозу є загострення клінічного захворювання всупереч мікробіологічним свідченням ефективною протигрибковою терапії (32, 33), тимчасом невдача терапії асоціюється із збереженням позитивних результатів посіву. Належним методом лікування СВІС є продовження АРТ та протигрибкової терапії, а також зниження, за наявності, підвищеного ВЧТ (АІІ). Пацієнтам із важкими симптомами СВІС окремі спеціалісти рекомендують проведення короткого курсу глюкокортикостероїдів (СІІІ), але стратегії лікування, засновані на доказах, відсутні.

*Ризик СВІС, схоже, значно нижчий за інших форм криптококозу; СВІС може проявлятися як лімфаденіт, шкірні абсцеси або ураження кісток (38). Ведення таких пацієнтів аналогічне до ведення СВІС, пов'язаного з криптококовим менінгітом, включно з продовженням АРТ, початком або продовженням протигрибкової терапії (АІІІ), а також розглядом доцільності призначення глюкокортикостероїдів (СІІІ). (перегляд 2015 року)*

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Невдача терапії визначається як відсутність клінічного покращення після 2-х тижнів належної терапії, зокрема проведені заходами для зниження підвищеного ВЧТ; а також збереження позитивних результатів посіву; або рецидив після початкової клінічної відповіді, який визначається як відновлення симптомів та позитивний результат посіву ЦСР після  $\geq 4$  тижнів лікування. В Сполучених Штатах спостерігались випадки резистентності *C. neoformans* до флуконазолу, але такі випадки є нечастими (34). Отже, широка перевірка на чутливість за початкового лікування криптококозу, не рекомендована. Однак необхідна перевірка чутливості ізолятів, отриманих для діагностики персистуючого захворювання або рецидиву, та порівняння їх із початковими ізолятами. Штами, для яких мінімальна інгібуюча концентрація флуконазолу становить  $\geq 16$  мкг/мл, класифікуються як резистентні до флуконазолу (35).

Рекомендації із оптимальної терапії пацієнтів у разі невдачі терапії відсутні. Пацієнтів, за відсутності відповіді на індукційну терапію із ізольованим застосуванням флуконазолу, слід переводити на амфотерицин В, в комбінації із флуцитозином або ізольовано, терапію слід продовжувати аж до досягнення клінічної відповіді. Ліпосомальний амфотерицин В (4–6 мг/кг/добу) або ліпідний комплекс амфотерицину В (5 мг/кг/добу) переноситься краще та є більш ефективним в такій ситуації, ніж амфотерицин у формі дезоксихолату (11, 12, 36), слід розглядати доцільність їх застосування в разі неефективності інших схем (АІІ).

Доцільним також може бути підвищення дози флуконазолу в комбінації із флуцитозином (ВІІІ). Ехінокандини не активні щодо криптококів, і їхнє застосування **не рекомендоване** у лікуванні криптококозу (АІІ). Новіші тріазоли – посаконазол та вориконазол – активні щодо криптококів *in vitro*, і, ймовірно, можуть застосовуватись в «терапії порятунку», але не мають специфічних переваг порівняно із флуконазолом, за відсутності резистентності до флуконазолу, визначеної *in vitro*. Більшість випадків клінічної невдачі є результатом неадекватної індукційної терапії, шкідливих лікарських взаємодій або розвитку СВІС, а не резистентністю до лікарських засобів.

### **Профілактика рецидиву**

#### **Показання для вторинної профілактики**

Пацієнтам, після завершення 10-тижневого курсу індукційної та консолідувальної терапії в зв'язку із гострим криптококозом, слід проводити постійну підтримувальну або супресивну терапію флуконазолом, по 200 мг на добу (АІ). Як засіб профілактики рецидиву криптококозу ітраконазол поступається за ефективністю флуконазолу, і застосовувати його **не слід** (СІ) (23).

### **Показання для припинення вторинної профілактики**

Лише незначна кількість пацієнтів обстежувалася для виявлення рецидиву після успішної протигрибкової терапії в зв'язку із криптококозом та після припинення вторинної профілактики за проходження АРТ. В європейському дослідженні рецидив криптококозу виявлений у 39 пацієнтів, які отримували високоефективну АРТ після припинення протигрибкової терапії. У пацієнтів цієї когорти після відміни підтримувальної терапії, медіанний вміст CD4 клітин становив 297 клітин/мм<sup>3</sup>, медіанна концентрація ВІЛ РНК становила < 500 копій/мл, а медіанна тривалість отримання сильнодіючої АРТ–25 місяців (37). В проспективному рандомізованому дослідженні 60 пацієнтів у Таїланді не зареєстровано випадків рецидиву криптококозу протягом 48 тижнів спостереження у 22 пацієнтів, яким протигрибкова терапія була відмінена після досягнення вмісту CD4 клітин > 100 клітин/мм<sup>3</sup>, із стабільним недоступним для визначення рівнем РНК ВІЛ упродовж 3-х місяців за отримання високоефективної АРТ (38). Грунтуючись на цих даних, а також враховуючи дані стосовно відміни вторинної профілактики інших ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій, можна рекомендувати відмінити постійну протигрибкову підтримувальну терапію в зв'язку із криптококозом пацієнтам із вмістом CD4 клітин  $\geq 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, стабільним недоступним для визначення вірусним навантаженням протягом > 3-х місяців за отримання АРТ, а також після проведення протигрибкової постійної підтримувальної терапії із застосуванням азолів щонайменше протягом 1 року, після успішного лікування криптококозу (ВІ) (39). Вторинну профілактику слід відновлювати за зниження вмісту CD4 клітин до рівня < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Методика діагностики криптококової інфекції під час вагітності є такою ж, як у не вагітних дорослих жінок. Лікування слід починати якомога швидше після підтвердження діагнозу. Слід пам'ятати, що час після пологів є періодом підвищеного ризику розвитку СВІС.

В початковій терапії криптококового менінгоенцефаліту, дисемінованого захворювання, а також важкого легеневого криптококозу у вагітних жінок перевагу слід надавати ліпідним комплексам амфотерицину В. Значний клінічний досвід застосування амфотерицину не свідчить про тератогенний вплив засобу. Потрібне обстеження дітей, народжених жінками, які постійно отримували амфотерицин В перед пологами, для виявлення порушення ниркових функцій та гіпокаліємії. Згідно з даними досліджень на тваринних моделях, флуцитозин має тератогенний вплив, досвід його застосування в терапії жінок обмежений окремими випадками або рядом нечисленних клінічних випадків. Отже, його застосування має бути обмежене випадками, коли переваги для жінки перевищують ризики для плода (СІІ).

Уроджені вади розвитку, подібні до таких у тварин, зокрема патології обличчя та черепа або кінцівок, спостерігались у дітей, народжених жінками, які отримували флуконазол дозами  $\geq 400$  мг/добу упродовж першого триместру вагітності або пізніше (40). Хоча ряд когортних досліджень продемонстрував відсутність збільшення ризику уроджених вад розвитку при експозиції на ранньому етапі вагітності, більшість пацієток, залучених до цих досліджень, отримували флуконазол низькою дозою або коротким курсом (41, 42). Враховуючи повідомлення про вроджені вади розвитку, FDA змінила категорію флуконазолу з С на D, та обмежила його застосування під час вагітності лише однократним прийомом низькою дозою в зв'язку із вагінальним кандидозом (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>); застосування флуконазолу в першому триместрі вагітності можливе лише у випадках, коли користь перевищує ризики. Жінкам під час вагітності слід призначати амфотерицин в першому триместрі; після першого триместру, за клінічної доцільності, можливе переведення на пероральне приймання флуконазолу.

Хоча є окремі повідомлення про уроджені вади розвитку за застосування ітраконазолу, проспективне когортне дослідження понад 300 жінок, які отримували препарат під час першого триместру вагітності, збільшення ризику уроджених дефектів не показано (43, 44). Однак загалом, **слід уникати** застосування азольних протигрибкових засобів під час першого триместру вагітності (**ВІІ**). Вориконазол та посаконазол, згідно із результатами досліджень на тваринних моделях, мають тератогенний та ембріотоксичний вплив, вориконазол – у дозах, менших за терапевтичні; адекватні контрольовані дослідження у жінок не проводились. Застосування цих засобів, зокрема, під час першого триместру вагітності **слід уникати** (**АІІ**).

#### **Рекомендації щодо профілактики та лікування криптококозу(сторінка 1 із 2)**

##### **Лікування криптококового менінгіту**

*Індукційна терапія (принаймні 2 тижні, із подальшою консолідувальною терапією)*

##### Рекомендована терапія:

- Ліпосомальний амфотерицин ВВ, по 3–4 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин, по 25 мг/кг, п/о, тричі на добу (**АІ**).
- Амфотерицину дезоксихолат 0,7-1,0 мг/кг, в/в, щодня + флуцитозин 25 мг кг, п/о, чотири рази на день (**АІ**) – якщо питання вартості актуальні і ризик дисфункції нирок низький

**Примітка:** За порушення ниркових функцій необхідне коригування дози флуцитозину.

##### Альтернативна терапія:

- Амфотерицин ВВ, ліпідний комплекс, по 5 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин, по 25 мг/кг, п/о, тричі на добу (**ВІІ**);
- Амфотерицин ВВ (дезоксихолат, по 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин, по 25 мг/кг, п/о, тричі на добу (**АІ**);
- Ліпосомальний амфотерицин ВВ, по 3–4 мг/кг, в/в, щоденно + флуконазол, по 800 мг, п/о або в/в, щоденно (**ВІІІ**);
- Амфотерицин ВВ (дезоксихолат, по 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно) + флуконазол, по 800 мг, п/о або в/в, щоденно (**ВІ**);
- Ліпосомальний амфотерицин В, по 3–4 мг/кг, в/в, щоденно, ізольовано (**ВІІ**);
- Флуконазол, по 400-800 мг, п/о або в/в, щоденно + флуцитозин, по 25 мг/кг, п/о, тричі на добу (**ВІІ**);
- Флуконазол, по 1200 мг, п/о або в/в, щоденно, ізольовано (**СІІ**).

*Консолідувальна терапія (принаймні 8 тижнів, із подальшою підтримувальною терапією)*

- Починати слід після принаймні двотижневого курсу успішної індукційної терапії (визначається як істотне клінічне поліпшення із негативним результатом посіву зразка ЦСР, отриманого за повторної люмбальної пункції).

##### Рекомендована терапія:

- Флуконазол, по 400 мг, п/о або в/в, раз на добу (**АІ**).

##### Альтернативна терапія:

- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу (**СІ**).
- Підтримувальна терапія

##### Рекомендована терапія:

- Флуконазол, по 200 мг, п/о, протягом принаймні 1 року (**АІ**).

##### **Показання для припинення підтримувальної терапії**

*Відповідність таким критеріям (**ВІІ**):*

- Завершення початкової (індукційної, консолідувальної) терапії та проведення підтримувальної терапії протягом принаймні 1 року, *та*
- Відсутність симптомів криптококової інфекції, *та*
- Стабільний вміст CD4 клітин на рівні  $\geq 100$  клітин/мкл протягом  $\geq 3$ -х місяців та пригнічення РНК ВІЛ внаслідок ефективної АРТ.

**Показання для відновлення підтримувальної терапії:**

- Зниження вмісту CD4 клітин до рівня  $< 100$  клітин/мкл (АІІ).

**Лікування позалегеневого криптококозу та дифузного легеневого захворювання без ураження ЦНС:**

- Таке ж, як за ураження ЦНС (ВІІ).

**Лікування криптококозу із симптомами від низького до середнього ступеня важкості та вогнищевими легневими інфільтратами, без ураження ЦНС:**

- Флуконазол, по 400 мг, п/о, щоденно, протягом принаймні 12 місяців (ВІІ).

**Інші рекомендації/коментарі:**

- Додання флуцитозину до амфотерицину ВВ асоціюється із швидшою стерилізацією ЦСР, зниженням ризику подальшого рецидиву та підвищенням виживання.
- За призначення пацієнтам флуцитозину, необхідний моніторинг концентрації препарату в крові (максимальна концентрація досягається через 2 години після приймання та має становити 30–80 мкг/мл), або регулярне проведення загального аналізу крові, для своєчасного виявлення цитопенії. Режим дозування необхідно коригувати за наявності у пацієнта ниркової недостатності (ВІІ).
- При проведенні люмбальної пункції слід визначати тиск на вході пункції. Повторні поперекові пункції або шунтування ЦСР є дуже важливими для ефективного лікування симптоматичного підвищення ВЧТ.
- Застосування кортикостероїдів та маннітолу не ефективно для зниження ВЧТ і не рекомендоване (ВІІ).
- Захворювання, збудниками яких є *S. gattii*, слід лікувати так само, як захворювання, збудниками яких є *S. neoformans* (ВІІ).
- Можливі лікарські взаємодії усіх триазольних протигрибкових засобів із багатьма антиретровірусними засобами та іншими протимікробними засобами. Такі взаємодії є складними, та інколи двосторонніми. В Таблиці 5 поданий перелік таких взаємодій, а також рекомендації щодо коригування дози, якщо воно є доцільним.

**Скорочення:** CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; ЦНС = центральна нервова система; ЦСР = цереброспінальна рідина; ВЧТ = внутрішньочерепний тиск; в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

**Літературні джерела**

1. Aberg J, WG. P. Cryptococcosis. In: Dolin R MH, Saag MS, ed. *AIDS Therapy*. New York, NY: Churcill Livingstone;2002:498-510.
2. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. Feb 20 2009;23(4):525-530. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182676>.
3. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2003;36(6):789-794. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627365>.
4. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. Jan 2000;30(1):47-54. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619732>.



5. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome inpatients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*. Mar 27 2009;23(6):701-706. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279443>.
6. French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. May 2002;16(7):1031-1038. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953469>.
7. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. May 1994;18(5):789-792. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8075272>.
8. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. Mar 16 1995;332(11):700-705. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854376>.
9. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. May 1999;28(5):1049-1056. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452633>.
10. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. May 1 2005;40 Suppl 6:S409-413. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809927>.
11. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. Oct 1997;11(12):1463-1471. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9342068>.
12. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2010;51(2):225-232. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20536366>.
13. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. Jul 3 1997;337(1):15-21. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203426>.
14. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Apr 2000;30(4):710-718. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770733>.
15. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, Lortholary O, French Cryptococcosis Study G. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med*. Feb 2007;4(2):e21. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284154>.
16. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study G. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One*. 2008;3(8):e2870. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682846>.
17. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. Apr 2013;368(14):1291-1302. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550668>.
18. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. May 29 2004;363(9423):1764-1767. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172774>.
19. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. Jun 15 2009;48(12):1775-1783. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19441980>.
20. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. Oct 1994;19(4):741-745. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803641>.
21. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2007;45(1):76-80. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17554704>.
22. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. Feb 1 2010;50(3):338-344. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038244>.

23. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. Feb 1999;28(2):291-296. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064246>.
24. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. Mar 19 1992;326(12):793-798. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538722>.
25. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. May 1 2003;36(9):1122-1131. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12715306>.
26. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. Oct 2005;56(4):745-755. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135526>.
27. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440326>.
28. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. Jun 1 2010;50(11):1532-1538. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415574>.
29. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Feb 1 1998;17(2):137-142. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9473014>.
30. Shelburne SA, 3rd, Darcourt J, White AC, Jr., et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. Apr 2005;40(7):1049-1052. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825000>.
31. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Apr 2010;10(4):251-261. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334848>.
32. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*. Sep 15 2010;202(6):962-970. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677939>.
33. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis*. Nov 2010;10(11):791-802. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029993>.
34. Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, et al. Trends in antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov 2001;45(11):3065-3069. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600357>.
35. Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing. *Clin Infect Dis*. Feb 1996;22(2):322-328. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838190>.
36. Chen SC, Australasian Society for Infectious Diseases Mycoses Interest G. Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. Feb 2002;49 Suppl 1(Suppl 1):57-61. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801583>.
37. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. Aug 20 2002;137(4):239-250. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186514>.
38. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. May 15 2003;36(10):1329-1331. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746781>.
39. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis*. Feb 15 2004;38(4):565-571. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765351>.
40. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*. Feb 1996;22(2):336-340. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838193>.
41. Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother*. Jul 2008;62(1):172-176. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400803>.

42. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* Dec 1996;175(6):1645-1650. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987954>.
43. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf.* 2009;32(3):239-244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.
44. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 2000;183(3):617-620. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.

IBPOEKT

## Гістоплазмоз

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Збудником гістоплазмозу є диморфний грибок *Histoplasma capsulatum*. Ендемічними вогнищами інфекції є центральні та південно-центральні частини Сполучених Штатів, особливо частим інфікування є в Огайо та долині ріки Міссісіпі. Іншим ендемічним районом є Латинська Америка, зокрема Пуерто-Ріко. В ендемічних районах частота ураження ВІЛ-інфікованих пацієнтів сягає 5%. Вміст клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 150 клітин/мм<sup>3</sup> асоціюється із збільшеним ризиком симптоматичного захворювання (1, 2).

Буквально в усіх випадках первинний гістоплазмоз розвивається внаслідок вдихання мікроконідій, які утворюються в міцеліальній фазі. Часто спостерігається безсимптомне дисеміноване поширення інфекції, клітинний імунітет є дуже важливим для контролю інфекції. За зниження клітинного імунітету можлива реактивація прихованого вогнища інфекції, набутої багатьма роками раніше, вважається, що саме цим механізмом зумовлене захворювання в не ендемічних районах. Частота симптоматичного гістоплазмозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів знизилась після впровадження ефективної антиретровірусної терапії (АРТ). Однак гістоплазмоз є СНІД-індикаторним захворюванням у 25–61% пацієнтів (3, 4).

### Клінічні маніфестації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів частими клінічними проявами прогресуючого дисемінованого гістоплазмозу є лихоманка, втомлюваність, схуднення та гепатоспленомегалія. Кашель, біль в грудях та задишка спостерігаються приблизно у 50% пацієнтів (1, 4). Порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС), шлунково-кишкового тракту та шкірні ураження спостерігаються рідше, хоча в ряді випадків в Панамі діарея спостерігалась у 50% пацієнтів (5). Приблизно у 10% пацієнтів спостерігається шок та мультиорганна недостатність. У пацієнтів, хворих на гістоплазмоз із ураженням ЦНС, як правило, спостерігається лихоманка та головний біль, а також, за ураження головного мозку, судоми, вогнища неврологічного дефіциту та зміна психічного статусу (6). Маніфестаціями ураження шлунково-кишкового тракту є діарея, лихоманка, біль в животі та схуднення (7). У пацієнтів із вмістом CD4 клітин > 300 клітин/мм<sup>3</sup>, гістоплазмоз часто обмежений ураженням респіраторної системи, у пацієнтів спостерігається кашель, біль у грудях, характерний для плевриту, та лихоманка.

### Діагностика

Виявлення антигенів до *Histoplasma* в крові або сечі є чутливим методом швидкої діагностики дисемінованого гістоплазмозу та гострого легеневого гістоплазмозу (8), але нечутливим за хронічних форм легеневої інфекції. Застосування новіших методів аналізу для кількісного визначення дозволяє виявити антигени в сечі у 100%, а в сироватці крові – у 92% пацієнтів, хворих на СНІД та дисемінований гістоплазмоз (9). Виявлення антигенів у змивній рідині бронхів є корисним методом для діагностики легеневого гістоплазмозу (10). У пацієнтів із важким дисемінованим гістоплазмозом в мазках периферичної крові можливе виявлення мікроорганізмів, занурених всередину лейкоцитів. Гістологічне дослідження біоптатів уражених тканин дозволяє виявити характерні дріжджі в стадії брунькування, що забезпечує швидкий діагноз.

*H. capsulatum* висівають із зразків крові, кісткового мозку, респіраторного секрету та зразків інших уражених тканин у > 85% пацієнтів, хворих на СНІД та дисемінований гістоплазмоз, але для росту мікроорганізмів потрібні кілька тижнів (11). Проведення серологічних тестів пацієнтам, хворим на СНІД та дисемінований гістоплазмоз, є менш ефективним, ніж аналіз для виявлення антигенів, але є корисним, в разі відносно неушкодженої імунної системи та легеневого захворювання (11, 12).

Встановлення діагнозу «менінгіт» є складним. Як правило, за результатами аналізу цереброспінальної рідини (ЦСР) виявляють лімфоцитарний плеоцитоз, підвищений вміст білка та низьку концентрацію глюкози. Грибкові штами, як правило, не виявляють, позитивний результат посіву ЦСР отримують рідко (6). Проте гістоплазмінні антигени або антитіла до *H. Capsulatum* виявляють в ЦСР у 70% випадків, і позитивний результат кожного із тестів дозволяє встановити діагноз. У окремих пацієнтів жоден із зазначених специфічних тестів не є позитивним, відтак, гіпотетичний діагноз менінгіту, збудником якого є *Histoplasma*, є адекватним у пацієнта із дисемінованим гістоплазмозом та ознаками інфекційного ураження ЦНС, інші причини якого не виявлені.

### **Запобігання зараженню**

ВІЛ-інфіковані пацієнти, які мешкають в ендемічних вогнищах гістоплазмозу або відвідують їх, не можуть повністю убезпечитись від зараження; пацієнтам із вмістом CD4 клітин < 150 клітин/мм<sup>3</sup> слід уникати діяльності, асоційованої із збільшенням ризику (**ВІІ**). До такої діяльності належить робота із ґрунтом, пов'язана із пилоутворенням; чищення пташників, забруднених послідом; ворухіння гнізд, контамінованих послідом птиць або кажанів; участь у прибиранні, ремонті та знесенні старих будинків; спуск в печери.

### **Профілактика захворювання**

#### ***Показання для первинної профілактики***

Дані проспективних рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що ітраконазол знижує частоту випадків гістоплазмозу у пацієнтів із важкою ВІЛ-інфекцією, які мешкають в ендемічних вогнищах гістоплазмозу (13). Профілактика ітраконазолом, дозою 200 мг на добу, є доцільною пацієнтам із вмістом CD4 клітин < 150 клітин/мм<sup>3</sup>, із високим ризиком зараження внаслідок професійної діяльності, або пацієнтам, які мешкають в місцевості із дуже високою захворюваністю на гістоплазмоз (> 10 випадків/100 пацієнтів на рік) (**ВІ**).

#### ***Показання для припинення первинної профілактики***

Первинну профілактику можна відмінити пацієнтам, у яких, завдяки високоефективній АРТ, вміст CD4 клітин стабільно утримується на рівні  $\geq 150$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом 6 місяців (**ВІІ**). Профілактику відновлюють, якщо вміст CD4 клітин зменшується до рівня < 150 клітин/мм<sup>3</sup> (**ВІІ**).

### **Лікування захворювання**

В рандомізованому клінічному дослідженні внутрішньовенне (в/в) введення ліпосомального амфотерицину В (дозою 3 мг/кг на добу) було ефективнішим за в/в введення стандартного амфотерицину В дезоксихолату (дозою 0,7 мг/кг на добу), забезпечувало швидшу та повнішу відповідь, зниження смертності та зменшення токсичного впливу (14). Враховуючи ці дані, пацієнтам із дисемінованим гістоплазмозом середнього та високого ступеня важкості слід призначати ліпосомальний амфотерицин В для в/в введення (дозою 3 мг/кг на добу), двотижневим курсом або до клінічного покращення (**АІ**). Можливе застосування інших ліпідних форм амфотерицину **В**, такою ж дозою, якщо вартість є обмеженням для пацієнта, або в терапії пацієнтів, які не переносять ліпосомальний амфотерицин **В** (**АІІ**). Терапія із пероральним застосуванням ітраконазолу, із поступовим зниженням дози із 200 мг, тричі на добу, протягом 3-х днів - до 200 мг, двічі на добу, повинна проводитись принаймні упродовж 12 місяців (**АІІ**) (15). Оскільки можлива лікарська взаємодія між ітраконазолом та інгібіторами протеази і препаратом ефавірензу, рекомендовано визначати концентрацію ітраконазолу в сироватці крові після 2 тижнів терапії. Рекомендована концентрація в зразку сироватки становить 1,0 мкг/мл, концентрація > 10 мкг/мл є надлишковою.

За дисемінованого гістоплазмозу легкого ступеня, доцільною початковою терапією є

пероральне отримання ітраконазолу, по 200 мг, тричі на добу, протягом 3-х днів, із подальшим зниженням дози до 200 мг, двічі на добу (АІІ) (15, 16). Перевагу варто надавати ітраконазолу в рідкій формі, який слід приймати натще, оскільки він краще абсорбується та не потребує шлункової кислоти для абсорбції, втім ця форма гірше переноситься пацієнтами, ніж форми в капсулах, які слід приймати разом із їжею.

Гострий легеневий гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із нормальними функціями імунної системи, свідченням чого є вміст CD4 клітин  $> 300$  клітин/мм<sup>3</sup>, слід лікувати так само, як у імунокомпетентних осіб (АІІІ) (15).

Пацієнтам із підтвердженим менінгітом слід призначати ліпосомальний амфотерицин Б як засіб початкової терапії, дозою 5 мг/кг, на термін 4–6 тижнів (АІІІ). Потім слід призначати підтримувальну терапію, із застосуванням ітраконазолу, дозою 200 мг, 2 або 3 рази на день, принаймні на 1 рік, до нормалізації складу ЦСР (АІІІ) (15).

Згідно з наявними даними, у незначній кількості пацієнтів, хворих на СНІД або імунодефіцит іншої етіології (17–20), посаконазол та вориконазол для перорального застосування були ефективними в лікуванні гістоплазмозу, їхнє застосування може бути доцільною альтернативою в терапії пацієнтів, які не переносять ітраконазол, або із захворюванням середнього ступеня важкості (ВІІІ). Флуконазол є менш ефективним, ніж ітраконазол в лікуванні гістоплазмозу, але доведено, що засіб є помірно ефективним в дозі 800 мг на добу, і також є доцільною альтернативою в терапії пацієнтів, які не переносять ітраконазол (СІІ) (21). Ехінокандини не мають активності щодо *H. capsulatum*, і їх **не слід застосовувати** в терапії пацієнтів, хворих на гістоплазмоз (АІІІ).

#### **Особливості початку АРТ**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, після встановлення діагнозу гістоплазмоз, слід починати проведення АРТ якомога швидше після початку протигрибкової терапії (АІІІ). Запальний синдром відновлення імунної системи (СВІС) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на гістоплазмоз, спостерігається нечасто (22, 23). Отже, **не** слід відкладати АРТ через можливість розвитку СВІС(АІІІ).

Існує можливість складних, подеколи двосторонніх лікарських взаємодій усіх триазольних протигрибкових засобів із окремими антиретровірусними препаратами та іншими протимікробними засобами. В Таблиці 5 поданий перелік взаємодій та рекомендації щодо коригування режиму дозування, необхідності якщо це необхідно.

#### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Серійний моніторинг наявності антигенів до *Histoplasma* в сироватці крові або сечі є корисним для визначення відповіді на лікування. Збільшення вмісту антигенів свідчить про рецидив. Оскільки абсорбція ітраконазолу є нестійкою, концентрацію ітраконазолу в зразку сироватки крові, взяту через 2 тижні лікування, слід визначати в разі сумнівів щодо дотримання пацієнтом рекомендованого режиму, або при включенні в терапію лікарських засобів, здатних до лікарських взаємодій. Концентрація в сироватці крові повинна становити  $> 1$  мкг/мл.

Як вже зазначалось вище, СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на гістоплазмоз, спостерігається нечасто (22, 23).

#### **Заходи вразі невдачі терапії**

Рівень смертності залишається високим серед пацієнтів, хворих на СНІД та дисемінований гістоплазмоз, багато із яких не отримували АРТ до встановлення діагнозу гістоплазмоз (3–5, 12). Пацієнтам із важким захворюванням або за відсутності відповіді на початкову протигрибкову терапію із застосуванням азолів, слід призначати ліпосомальний амфотерицин Б (АІІІ). Посаконазол та вориконазол для перорального застосування можуть бути доцільною

альтернативою в терапії пацієнтів, які не переносять ітраконазол, або із захворюванням середнього ступеня важкості (**ВІІ**) (17–20), також можливе застосування флуконазолу, дозою 800 мг на добу (**СІІ**) (21). Лікарські взаємодії можуть обмежувати застосування вориконазолу в терапії пацієнтів, які отримують нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази або ритонавір (Таблиця 5). Посаконазол характеризується меншою кількістю лікарських взаємодій із антиретровірусними засобами, ніж вориконазол.

### **Профілактика рецидиву**

#### ***Показання для вторинної профілактики***

Довготривалу супресивну терапію із застосуванням ітраконазолу (по 200 мг на добу) слід призначати пацієнтам із важким дисемінованим захворюванням або ураженням ЦНС (**АІІІ**), а також після повторної індукційної терапії вразі рецидиву захворювання всупереч отриманню належного лікування (**ВІІІ**). Флуконазол є менш ефективним, ніж ітраконазол у такій терапії, але має певну ефективність за призначення дозою 400 мг на добу (21, 24). Результати застосування вориконазолу та посаконазолу з такою метою не досліджувались.

#### ***Показання для припинення вторинної профілактики***

В дослідженні, спонсором якого була Клінічна група лікування СНІДу (ACTG), продемонстровано, що відміна ітраконазолу є безпечною для пацієнтів, які отримували лікування в зв'язку із гістоплазмозом, та хорошою імунологічною відповіддю на АРТ (25). Пацієнти, залучені до цього дослідження, отримували терапію із застосуванням ітраконазолу упродовж > 1 року; за результатами посіву їхньої крові грибки не виявлені, вміст антигенів до *Histoplasma* < 2 одиниць, вміст CD4 клітин  $\geq 150$  клітин/мм<sup>3</sup>, та отримували ефективну АРТ протягом 6 місяців. У 32 пацієнтів, медіанна тривалість подальшого спостереження яких становила 24 місяці, рецидиви не спостерігались (25). Отже, відміна супресивної протигрибкової терапії із застосуванням азолів, схоже, є безпечною у пацієнтів, які відповідають зазначеним вище критеріям, із поправкою на те, що рівень антигенів, який визначається, наразі становить 2 нг/мл (**АІ**). Супресивну терапію слід призначати знову, якщо вміст CD4 клітин знижується до рівня < 150 клітин/мм<sup>3</sup> (**ВІІІ**).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

В початковій терапії гістоплазмозу у вагітних жінок перевагу слід надавати амфотерицину В або його ліпідним комплексам. Значний клінічний досвід застосування амфотерицину не свідчить про тератогенний вплив засобу. Необхідне обстеження дітей, народжених жінками, які отримували амфотерицин, для виявлення порушення ниркових функцій та гіпокаліємії. Хоча є повідомлення про окремі випадки вроджених вад розвитку у новонароджених, при внутрішньоутробній експозиції ітраконазолу, дані проспективного когортного дослідження 300 жінок, які отримували препарат в першому триместрі вагітності, не засвідчили збільшення ризику уроджених вад розвитку (26, 27). Однак, як правило, **слід уникати** застосування азольних протигрибкових засобів під час першого триместру вагітності (**ВІІІ**). Уроджені вади розвитку, подібні до таких у тварин, між ними і патології обличчя та черепа або кінцівок, спостерігались у дітей, народжених жінками, які отримували флуконазол дозами  $\geq 400$  мг/добу упродовж першого триместру вагітності або пізніше (28). Хоча ряд когортних досліджень продемонстрував відсутність збільшення ризику уроджених вад розвитку при експозиції на ранньому етапі вагітності, більшість пацієток, залучених до цих досліджень, отримували флуконазол низькою дозою або коротким курсом (29, 30). Враховуючи повідомлення про уроджені вади розвитку, FDA змінила категорію флуконазолу з С на D, та обмежила його застосування під час вагітності лише однократним прийомом низькою дозою в зв'язку із вагінальним кандидозом (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>). Вориконазол та посаконазол, згідно із результатами досліджень на тваринних моделях, чинять тератогенний

та ембріотоксичний вплив, вориконазол – у менших за терапевтичні дозах; адекватно контрольовані дослідження жінок не проводились. Застосування цих засобів, зокрема під час першого триместру вагітності, **слід уникати (АІІ)**.

**Рекомендації щодо профілактики та лікування захворювання, збудником якого є *Histoplasma capsulatum***

**Запобігання першому епізоду захворювання, збудником якого є *Histoplasma capsulatum* (первинна профілактика)**

*Показання для початку первинної профілактики:*

- Вміст CD4 клітин < 150 клітин/мм<sup>3</sup>, наявність високого ризику зараження внаслідок професійної діяльності, або пацієнти, які мешкають у місцевості із дуже високою захворюваністю на гістоплазмоз (> 10 випадків/100 пацієнтороків) (ВІ).

*Рекомендована терапія:*

- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, щоденно (ВІ).

*Рекомендації для відміни первинної профілактики:*

- Стабільний вміст CD4 клітин на рівні  $\geq 150$  клітин/мм<sup>3</sup>, завдяки АРТ (ВІІІ).

*Показання для відновлення первинної профілактики:*

- Вміст CD4 клітин < 150 клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІІ).

**Лікування дисемінованого захворювання середнього або високого ступеня важкості**

*Індукційна терапія*

*Рекомендована терапія:*

- Ліпосомальний амфотерицин Б, дозою по 3 мг/кг, в/в, щоденно (АІ).

*Альтернативна терапія:*

- Амфотерицин Б, ліпідний комплекс, або амфотерицин Б, комплекс із холестерин сульфатом, дозою по 3 мг/кг, в/в, щоденно (АІІІ).

*Тривалість терапії:*

- Протягом принаймні 2 тижнів, або до клінічного покращення.

*Підтримувальна терапія*

*Рекомендована терапія:*

- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, тричі на добу, протягом 3-х днів, потім двічі на добу, упродовж принаймні 12 місяців (АІІ), із коригуванням дози, з урахуванням взаємодій із антиретровірусними засобами (дивись Таблицю 5) та концентрації ітраконазолу в сироватці крові.

**Лікування дисемінованого захворювання низького ступеня важкості**

*Індукційна та підтримувальна терапія*

*Рекомендована терапія:*

- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, тричі на добу, протягом 3-х днів, потім, по 200 мг, п/о, двічі на добу, протягом  $\geq 12$  місяців (АІІ), із коригуванням дози, з урахуванням взаємодій із антиретровірусними засобами, та концентрації ітраконазолу в сироватці крові.



Альтернативна терапія:

**Примітка:** Подані рекомендації ґрунтуються на обмежених клінічних даних (для пацієнтів, які не переносять ітраконазол або із захворюванням низького ступеня важкості).

- Посаконазол, по 400 мг, п/о, двічі на добу (**ВІІ**);
- Вориконазол, по 400 мг, п/о, двічі на добу, протягом одного дня, потім – по 200 мг, п/о, двічі на добу (**ВІІ**);
- Флуконазол, по 800 мг, п/о, щоденно (**СІІ**).

**Лікування менінгіту, асоційованого із гістоплазмозом**

*Індукційна терапія (4–6 тижнів):*

- Ліпосомальний амфотерицин Б, дозою по 5 мг/кг, в/в, щоденно (**АІІ**).

*Підтримувальна терапія*

- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу (тричі на добу, протягом принаймні 12 місяців або до нормалізації складу ЦСР), із коригуванням дози, з урахуванням взаємодій із антиретровірусними засобами та концентрації ітраконазолу в сироватці крові (**АІІ**).

**Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)**

*Показання:*

- Наявність у пацієнта важкого дисемінованого захворювання або інфекційного ураження ЦНС після завершення курсу терапії, тривалістю принаймні 12 місяців (**АІІ**), та
- Рецидив всупереч належній попередній терапії (**ВІІ**).

Рекомендована терапія:

- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, щоденно (**АІІ**).

Альтернативна терапія:

- Флуконазол, по 400 мг, п/о, щоденно (**ВІІ**).

*Критерії для припинення постійної підтримувальної терапії (АІІ):*

- Отримання азолів упродовж > 1 року, та
- Відсутність грибків у посіві крові, та
- Вміст антигену до гістоплазми в сироватці крові < 2 нг/мл, та
- Вміст CD4 клітин > 150 клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $\geq$  6 місяців у відповідь на АРТ.

*Показання для поновлення вторинної профілактики:*

- Вміст CD4 клітин < 150 клітин/мм<sup>3</sup> (**ВІІ**)

**Інші рекомендації:**

- Потрібне визначення концентрації ітраконазолу в сироватці крові усіх пацієнтів, для підтвердження адекватної абсорбції та оцінки зміни метаболічного перетворення в печінці внаслідок лікарської взаємодії (**АІІ**). Концентрація в сироватці крові (ітраконазолу + гідроксіітраконазолу) повинна становити > 1 мкг/мл.
- Перевагу слід надавати ітраконазолу в формі розчину для перорального прийому, а не капсулам, на основі кращої абсорбції; втім ця форма переноситься гірше. Втім ця форма може бути не потрібною, якщо концентрація ітраконазолу збільшується за одночасного отримання інгібітору ізоферменту CYP3A4, наприклад, ІІ, підсиленних ритонавіром.
- Гострий легеневий гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вмістом CD4 клітин > 300 клітин/мм<sup>3</sup> слід лікувати так само, як у імунокомпетентних пацієнтів (**АІІ**).
- Можливі лікарські взаємодії усіх триазольних протигрибкових засобів із багатьма антиретровірусними засобами та іншими протимікробними засобами. Такі взаємодії є складними, інколи двосторонніми. В Таблиці 5 поданий перелік таких взаємодій, а також рекомендації щодо коригування дози, якщо воно є доцільним.

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; ЦНС = Центральна нервова система; ЦСР = цереброспінальна рідина; СУР3А4 = ізофермент 3А4 системи цитохрому Р450; в/в = внутрішньовенно; ІІІ = інгібітори протеази; п/о = перорально.  
**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови ліпосомальний амфотерицин В не зареєстрований в Україні.

### Літературні джерела

1. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. Nov 1990;69(6):361-374. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233233>.
2. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*. Jun 1997;24(6):1195-1203. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195082>.
3. Antinori S, Magni C, Nebuloni M, et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. Jan 2006;85(1):22-36. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523050>.
4. Baddley JW, Sankara IR, Rodriquez JM, Pappas PG, Many WJ, Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Oct 2008;62(2):151-156. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597967>.
5. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2005;40(8):1199-1202. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791523>.
6. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2005;40(6):844-852. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15736018>.
7. Assi M, McKinsey DS, Driks MR, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Jul 2006;55(3):195-201. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545932>.
8. Swartzentruber S, Rhodes L, Kurkjian K, et al. Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection. *Clin Infect Dis*. Dec 15 2009;49(12):1878-1882. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911965>.
9. Connolly PA, Durkin MM, Lemonte AM, Hackett EJ, Wheat LJ. Detection of histoplasma antigen by a quantitative enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol*. Dec 2007;14(12):1587-1591. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913863>.
10. Hage CA, Davis TE, Fuller D, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest*. Mar 2010;137(3):623-628. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837826>.
11. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin Chest Med*. Jun 2009;30(2):379-389, viii. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375642>.
12. Tobon AM, Agudelo CA, Rosero DS, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg*. Sep 2005;73(3):576-582. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172484>.
13. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. May 1999;28(5):1049-1056. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452633>.
14. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. Jul 16 2002;137(2):105-109. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118965>.
15. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2007;45(7):807-825. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806045>.
16. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med*. Apr 1995;98(4):336-342. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7709945>.
17. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*. Sep-Dec 2005;7(3-4):109-115. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390398>.

18. Al-Agha OM, Mooty M, Salarieh A. A 43-year-old woman with acquired immunodeficiency syndrome and fever of undetermined origin. Disseminated histoplasmosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. Jan 2006;130(1):120-123. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390228>.
19. Restrepo A, Tobon A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect*. Apr 2007;54(4):319-327. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824608>.
20. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2009;53(4):1648-1651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139290>.
21. Wheat J, MaWhinney S, Hafner R, et al. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *Am J Med*. Sep 1997;103(3):223-232. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9316555>.
22. Shelburne SA, 3rd, Darcourt J, White AC, Jr., et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2005;40(7):1049-1052. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825000>.
23. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Apr 1 2006;41(4):468-470. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16652055>.
24. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Oct 1 1997;16(2):100-107. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358104>.
25. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. May 15 2004;38(10):1485-1489. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156489>.
26. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf*. 2009;32(3):239-244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.
27. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2000;183(3):617-620. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.
28. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*. Feb 1996;22(2):336-340. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838193>.
29. Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother*. Jul 2008;62(1):172-176. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400803>.
30. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol*. Dec 1996;175(6):1645-1650. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987954>.

## Кокцидіоїдомікоз

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Кокцидіоїдомікоз викликається ґрунтовим грибком, збудниками захворювання є два його види, *Coccidioides immitis* та *Coccidioides posadasii*. Більшість випадків кокцидіоїдомікозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Сполучених Штатах спостерігаються в районах, де це захворювання є ендемічним (1). В Сполучених Штатах такими регіонами є південна частина долини Сан-Хоакін в Каліфорнії; більша частина штату Арізона; південні райони штатів Юта, Невада та Нью-Мексико; західний Техас (2). Випадки, виявлені за межами цих регіонів, вважається наслідками реактивації інфекції, раніше набутої в ендемічному регіоні.

Ризик розвитку симптоматичного захворювання збільшений для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які мешкають в ендемічному регіоні, та у яких вміст клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 250 клітин/мм<sup>3</sup>, або для пацієнтів, у яких було діагностовано СНІД (3). Частота випадків та важкість ВІЛ-асоційованого кокцидіоїдомікозу знизилась після впровадження ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) (4, 5).

### Клінічні маніфестації

Відсутність супресії реплікації ВІЛ та низький рівень CD4 клітин, вірогідно, асоціюються із важкими симптомами кокцидіоїдомікозу (5). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів описані шість синдромів кокцидіоїдомікозу: вогнищева пневмонія, дифузна пневмонія, шкірне захворювання, менінгіт, захворювання із ураженням печінки та лімфатичних вузлів, позитивні серологічні тести без ознак локалізованої інфекції (6).

Вогнищева пневмонія найчастіше спостерігається у пацієнтів із вмістом CD4 клітин  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup>. Захворювання важко відрізнити від бактеріальної позаликарняної пневмонії; симптоми у пацієнтів включають кашель, лихоманку та характерний для плевриту біль в грудях (7, 8). Інші синдроми переважно зустрічаються у пацієнтів із глибшим імунodefіцитом. Дифузне легеневе захворювання характеризується лихоманкою та задишкою, захворювання, за клінічними ознаками, важко відрізнити від пневмоцистної пневмонії (9). Ознаками менінгіту є постійний головний біль та прогресуюча летаргія. За результатами аналізу цереброспінальної рідини (ЦСР) виявляють низький вміст глюкози із збільшеним вмістом білка та лімфоцитарним плеоцитозом.

### Діагностика

Діагноз кокцидіоїдомікозу підтверджується виділенням збудника із клінічних зразків або виявленням типових сферул за проведення гістологічного дослідження уражених тканин. За результатом посіву крові збудника виявляють лише у невеликій частини пацієнтів, переважно із дифузним легенеvim захворюванням. Серологічний аналіз для виявлення специфічного імуноглобуліну М (IgM) та імуноглобуліну G (IgG), імуноферментним методом, методом імунодифузії, або класичними методами, із преципітином або із застосуванням реакції зв'язування комплементу, є корисним для діагностики, але позитивний результат для пацієнтів із низьким вмістом CD4 клітин отримують рідше, ніж для імунокомпетентних пацієнтів (10). Антитіла IgG в ЦСР часто виявляють методом реакції зв'язування комплементу у пацієнтів, хворих на кокцидіоїдний менінгіт, аналіз допомагає встановленню діагнозу. Посів ЦСР дає позитивний результат у менш ніж третини пацієнтів, хворих на менінгіт. Нещодавно комерційно доступним став аналіз із специфічним антигеном. Було продемонстровано, що метод дозволяє виявити антиген у зразках сечі (11) та сироватки крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів із активним кокцидіоїдомікозом, метод є корисним для діагностики

кокцидіоїдомікозу у таких пацієнтів.

### **Запобігання зараженню**

ВІЛ-інфіковані пацієнти, які мешкають у ендемічних вогнищах *Coccidioides* або відвідують їх, не можуть повністю уникнути діяльності, асоційованої із контактом з інфекцією. Проте їм слід уникати тривалого впливу пилу ґрунту, перебування в зонах копання котлованів, не знаходитись надворі під час піщаних буревіїв (ВІІІ).

### **Профілактика захворювання**

Первинна протигрибкова профілактика приносить мало користі пацієнтам із низьким вмістом клітин/мм<sup>3</sup>, які мешкають в ендемічних вогнищах (4). Отже, така профілактика **не рекомендована** (АІІІ).

Щорічне серологічне тестування для виявлення кокцидіоїдомікозу доцільно проводити ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які мешкають в місцевостях, де кокцидіоїдомікоз є ендемічним захворюванням. За таких обставин позитивний результат тесту свідчить про високий ризик гострого захворювання у пацієнтів з низьким вмістом CD4 клітин (13); випереджувальна протигрибкова терапія, із застосуванням флуконазолу, по 400 мг на добу, рекомендована пацієнтам із вмістом CD4 клітин < 250 клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІІ). В місцевостях, де захворювання не є ендемічним, регулярний скринінг не приносить користі і проводити його не слід.

### **Лікування захворювання**

Доцільним є лікування із застосуванням триазольних протигрибкових засобів для пацієнтів із захворюванням помірного ступеня важкості, наприклад, із вогнищевою пневмонією (ВІІ). Рекомендовані флуконазол або ітраконазол, дозою 400 мг на добу (14, 15). Дані щодо застосування триазолів нового покоління (посаконазолу [16, 17] та вориконазолу) обмежені, але застосування цих препаратів може бути доцільним в терапії пацієнтів, у яких відсутня відповідь на флуконазол або ітраконазол.

При проведенні початкового лікуванні пацієнтів із дифузним легеневим захворюванням, або при дисемінованому позалегеновому захворюванні високого ступеня важкості перевагу слід надавати амфотерицину В (АІІ) (15). Більшість даних отримана із застосуванням препарату в формі дезоксихолату, початковою дозою 0,7 1,0 мг/кг, внутрішньовенно (в/в). Відсутні дані щодо результатів застосування амфотерицину В у формі ліпідного комплексу, але їхнє застосування, ймовірно, є не менш ефективним, ніж препарату в формі дезоксихолату, можливе їх призначення в ролі альтернативної початкової терапії (АІІІ).

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання клінічної настанови, амфотерицин В у формі ліпідного комплексу не зареєстрований як лікарський засіб.

Лікування із застосуванням амфотерицину В слід проводити аж до досягнення клінічного покращення. Окремі спеціалісти рекомендують комбінувати амфотерицин В із триазолами (з флуконазолом або ітраконазолом; за ураження кісток перевагу слід надавати ітраконазолу), по 400 мг на добу, на початковому етапі лікування, після відміни амфотерицину В лікування продовжують триазолом (ВІІІ) (15).

Лікування пацієнтам із кокцидіоїдним менінгітом, слід призначати разом із спеціалістом. Терапію починають із призначення триазольних протигрибкових засобів. Перевагу слід надавати флуконазолу, для в/в або перорального введення, дозою 400–800 мг на добу (АІІ) (18), хоча є повідомлення і про успішне застосування ітраконазолу (ВІІ) (19). В окремих випадках успішним було застосування посаконазолу (СІІІ) (17, 20) та вориконазолу (ВІІІ) (21–23). Всупереч успішній протигрибковій терапії, у деяких пацієнтів можливий розвиток гідроцефалії, в такому разі необхідне шунтування ЦСР. В окремих випадках триазольні протигрибкові засоби є неефективними, тоді рекомендоване інтратекальне введення

амфотерицину В (АІІ). Інtrateкальне введення амфотерицину В повинно здійснюватись досвідченим спеціалістом.

### **Особливості початку АРТ**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, після встановлення діагнозу кокцидіоідомікозу, слід починати проведення АРТ якомога швидше після початку протигрибкової терапії (АІІ). Спостерігався лише один випадок запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) (24), але не слід відкладати АРТ із остраху розвитку СВІС(АІІ).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Моніторинг титру зв'язуючих комплемент антитіл є корисним для визначення відповіді на лікування, дослідження слід проводити кожні 12 тижнів. Збільшення титру свідчить про рецидив або загострення клінічного захворювання, в такому разі необхідна негайна оцінка призначеної терапії. Як зазначалось в попередніх розділах, можливі складні та, інколи, двосторонні лікарські взаємодії усіх триазольних протигрибкових засобів із багатьма антиретровірусними засобами та іншими протимікробними засобами. В Таблиці 5 поданий перелік таких взаємодій, а також рекомендації із коригування дози, якщо воно є доцільним.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Пацієнтам із важким кокцидіоідомікозом, за відсутності відповіді на початкову протигрибкову терапію із застосуванням флуконазолу або ітраконазолу, слід призначати амфотерицину В, в/в, у формі дезоксихолату або ліпідного комплексу (АІІ). Можна розглядати доцільність призначення посаконазолу (ВІІ) або вориконазолу (ВІІІ), обидва препарати дозою 200 мг, перорально, двічі на добу, пацієнтам із захворюванням низького ступеня важкості, хоча дані стосовно їх ефективності є обмеженими. Лікарські взаємодії можуть обмежувати застосування вориконазолу в терапії пацієнтів, які отримують нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази або ритонавір (Таблиця 5). Посаконазол характеризується меншою кількістю лікарських взаємодій із антиретровірусними засобами, ніж вориконазол.

### **Профілактика рецидиву**

#### **Показання для вторинної профілактики**

Слід розглядати доцільність призначення постійної супресивної терапії із застосуванням флуконазолу (по 400 мг на добу, або ітраконазолу, по 200 мг на добу, після завершення початкового курсу лікування кокцидіоідомікозу) пацієнтам, у яких вміст CD4 клітин залишається на рівні  $< 250$  клітин/мм<sup>3</sup>(АІІ). За відсутності відповіді на флуконазол або ітраконазол як альтернативу можна застосовувати посаконазол, по 200 мг, двічі на добу (ВІІ), або вориконазол, по 200 мг, двічі на добу (ВІІІ).

#### **Показання для припинення вторинної профілактики**

У пацієнтів із кокцидіоїдною пневмонією, після клінічної відповіді на протигрибкову терапію, із вмістом CD4 клітин  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup>, які отримують ефективну АРТ, ризик рецидиву кокцидіоідомікозу є низьким. Доцільною є відміна вторинної профілактики після завершення 12-місячного курсу (АІІ) із подальшим моніторингом, щоб своєчасно виявити рецидив, для чого необхідні серійні рентгенограми грудної клітини та серологічні дослідження.

Рецидив спостерігається у 25-33% пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, із дифузним легенеvim захворюванням або дисемінованим кокцидіоідомікозом без ураження оболонки головного мозку (25, 26), а також може розвинути у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вмістом CD4 клітин  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup> за отримання високоактивної АРТ (27); отже, деякі спеціалісти радять не припиняти протигрибкову терапію (ВІІІ), втім, таке рішення має прийматись разом із експертом. Оскільки рецидиви спостерігались у 80% пацієнтів, хворих на менінгіт, після відміни триазолів (28), терапію в зв'язку із кокцидіоїдним менінгітом слід проводити упродовж

усього життя (AII).

### Особливі рекомендації під час вагітності

Ймовірність дисемінованого кокцидіоїдомікозу зростає вразі розвитку захворювання під час другого або третього триместру вагітності (29). В початковій терапії кокцидіоїдомікозу у вагітних жінок перевагу слід надавати амфотерицину В або його ліпідним комплексам. Багатий клінічний досвід застосування амфотерицину свідчить про відсутність тератогенного впливу засобу. Потрібне обстеження дітей, народжених жінками, які отримували амфотерицин В, для виявлення порушення ниркових функцій та гіпокаліємії.

Уроджені вади розвитку, подібні до таких у тварин, зокрема патології обличчя та черепа або кінцівок, спостерігались у дітей, народжених жінками, які отримували флуконазол протягом першого триместру вагітності або пізніше (30). Хоча ряд когортних досліджень продемонстрував відсутність збільшення ризику уроджених вад розвитку при експозиції на ранньому етапі вагітності, більшість пацієнок, залучених до цих досліджень, отримували флуконазол низькою дозою або коротким курсом (31, 32). Враховуючи повідомлення про уроджені вади розвитку, FDA змінила категорію флуконазолу з С на D, та обмежила його застосування під час вагітності лише однократним прийомом у низькій дозі в зв'язку із вагінальним кандидозом (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>). Хоча є повідомлення про окремі випадки вроджених вад розвитку у новонароджених при внутрішньоутробній експозиції ітраконазолу, дані проспективного когортного дослідження 300 жінок, які отримували препарат в перший триместр вагітності, не свідчать про збільшення ризику уроджених вад розвитку (33, 34). Однак, як правило, **слід уникати** застосування азольних протигрибкових засобів під час першого триместру вагітності (ВІІІ). Проблемою є кокцидіоїдний менінгіт, за якого єдиною альтернативою триазольним протигрибковим засобам є інтратекальне введення амфотерицину В. В таких випадках рішення щодо лікування повинне ґрунтуватись на порівнянні користі та потенційного ризику, та прийматись разом із матір'ю, спеціалістом із лікування інфекційних захворювань та акушером (35).

Вориконазол та посаконазол, згідно із результатами досліджень на тваринних моделях, мають тератогенний та ембріотоксичний вплив, вориконазол – у дозах, менших за терапевтичні; адекватно контрольовані дослідження у жінок не проводились. Застосування цих засобів, зокрема під час першого триместру вагітності, **слід уникати** (AIII).

### Рекомендації щодо профілактики та лікування кокцидіоїдомікозу

<p><b>Первинна профілактика</b></p> <p><i>Показання:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Вперше виявлення IgM або IgG за результатами серологічних тестів у пацієнтів, які мешкають в ендемічній місцевості, із вмістом CD4 клітин &lt; 250 клітин/мм<sup>3</sup>(ВІІІ).</li></ul> <p><i>Рекомендована схема:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Флуконазол, по 400 мг, п/о, один раз на добу (ВІІІ).</li></ul>
<p><b>Лікування захворювання низького ступеня важкості (наприклад, вогнищевої пневмонії)</b></p> <p><i>Рекомендована схема:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Флуконазол, по 400 мг, п/о, один раз на добу (ВІІ), або</li><li>• Ітраконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу (ВІІ).</li></ul> <p><i>Альтернативна терапія (за відсутності відповіді на флуконазол або ітраконазол):</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Посаконазол, по 200-400 мг, п/о, двічі на добу (ВІІ), або</li><li>• Вориконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу, (ВІІІ).</li></ul> <p><b>Лікування важкого захворювання без ураження оболонок головного мозку (дифузне</b></p>

**легеневе захворювання або важке дисеміноване позалегеневе захворювання) – гостра фаза**

*Рекомендована терапія:*

- Амфотерицин В дезоксихолат, дозою по 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно (АІІ), або
- Амфотерицин В, ліпідний комплекс, дозою по 4-6 мг/кг, в/в, щоденно (АІІІ).

*Тривалість терапії:*

- До досягнення клінічного покращення, потім пацієнта слід переводити на триазоли (ВІІІ)..

*Альтернативна терапія:*

- Окремі спеціалісти додають триазоли (флуконазол або ітраконазол; за ураження кісток ітраконазолу надається перевага), по 400 мг на добу, до амфотерицину В, та продовжують лікування триазолами після відміни амфотерицину В (ВІІІ).

**Лікування менінгіту (рекомендована консультація із спеціалістом)**

*Рекомендована терапія:*

- Флуконазол, по 400–800 мг, в/в або п/о, щоденно (АІІ)

*Альтернативна терапія:*

- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу (ВІІ), або
- Посаконазол, по 200-400 мг, п/о, двічі на добу (СІІІ), або
- Вориконазол, по 200-400 мг, п/о, двічі на добу, (ВІІІ), або
- Амфотерицин В, інтратекально (АІІІ), якщо триазольні протигрибкові засоби не ефективні. Призначається після консультації з експертом, введення має здійснюватись спеціалістом

**Постійна супресивна терапія**

*Рекомендована терапія:*

- Флуконазол, по 400 мг, п/о, щоденно (АІІ), або
- Ітраконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу (АІІ)

*Альтернативна терапія (за відсутності відповіді на флуконазол або ітраконазол при лікуванні гострого епізоду):*

- Посаконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу (ВІІ), або
- Вориконазол, по 200 мг, п/о, двічі на добу, (ВІІІ)

**Критерії для припинення постійної супресивної терапії (АІІ):**

*За кокцидіоїдної пневмонії критеріями припинення супресивної терапії є (АІІ):*

- Наявність клінічної відповіді після > 12 місяців протигрибкової терапії, та
- Вміст CD4 клітин  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup>, та
- Отримання ефективної АРТ, та
- Продовження моніторингу для виявлення рецидиву із проведенням серійного рентгенографічного обстеження грудної клітини та серологічних досліджень

*За дифузного легеневого захворювання або дисемінованого кокцидіоїдомікозу без ураження оболонки головного мозку:*

- Рецидив можливий у 25-33% пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, і можливий у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за вмісту CD4 клітин > 250 клітин/мм<sup>3</sup>
- Деякі спеціалісти радять продовжувати терапію протягом усього життя; таке рішення має прийматись разом із експертом (ВІІІ).

*За кокцидіоїдного менінгіту:*

- Рецидив спостерігається у 80% пацієнтів після відміни триазолів, отже, супресивну терапію



слід продовжувати упродовж усього життя (АІІ).

#### Інші рекомендації:

- У окремих пацієнтів, хворих на менінгіт, можлива гідроцефалія, в таких випадках необхідне шунтування ЦСР на додаток до протигрибкової терапії.
- Можливі лікарські взаємодії усіх триазольних протигрибкових засобів із багатьма антиретровірусними засобами та іншими протимікробними засобами. Такі взаємодії є складними та, інколи, двосторонніми. В Таблиці 5 поданий перелік таких взаємодій, а також рекомендації із коригування дози, якщо воно є доцільним.

**Скорочення:** CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; ЦСР = цереброспінальна рідина; IgG = імуноглобулін G; IgM = імуноглобулін M; в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

#### Літературні джерела

1. Jones JL, Fleming PL, Ciesielski CA, Hu DJ, Kaplan JE, Ward JW. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. *J Infect Dis.* Apr 1995;171(4):961-966. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7706825>.
2. Centers for Disease C, Prevention. Increase in Coccidioidomycosis - California, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Feb 13 2009;58(5):105-109. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214158>.
3. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med.* Mar 1993;94(3):235-240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8095771>.
4. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis.* Apr 2000;181(4):1428-1434. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10753734>.
5. Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* Jan 1 2010;50(1):1-7. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995218>.
6. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, et al. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. *Medicine (Baltimore).* Nov 1990;69(6):384-391. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146461>.
7. Valdivia L, Nix D, Wright M, et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis.* Jun 2006;12(6):958-962. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707052>.
8. Kim MM, Blair JE, Carey EJ, Wu Q, Smilack JD. Coccidioidal pneumonia, Phoenix, Arizona, USA, 2000-2004. *Emerg Infect Dis.* Mar 2009;15(3):397-401. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239751>.
9. Mahaffey KW, Hippenmeyer CL, Mandel R, Ampel NM. Unrecognized coccidioidomycosis complicating *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients infected with the human immunodeficiency virus and treated with corticosteroids. A report of two cases. *Arch Intern Med.* Jun 28 1993;153(12):1496-1498. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512440>.
10. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, et al. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis.* Sep 1996;23(3):563-568. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879781>.
11. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, et al. Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the *Coccidioides* antigen enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* Oct 15 2008;47(8):e69-73. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18781884>.
12. Durkin M, Estok L, Hospenthal D, et al. Detection of *Coccidioides* antigenemia following dissociation of immune complexes. *Clin Vaccine Immunol.* Oct 2009;16(10):1453-1456. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675225>.
13. Arguinchona HL, Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN, Mohler MJ, Fish DG. Persistent coccidioidal seropositivity without clinical evidence of active coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* May 1995;20(5):1281-1285. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620011>.
14. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* Apr 2000;30(4):658-661. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770727>.

15. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. Nov 1 2005;41(9):1217-1223. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206093>.
16. Anstead GM, Corcoran G, Lewis J, Berg D, Graybill JR. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin Infect Dis*. Jun 15 2005;40(12):1770-1776. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909265>.
17. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, et al. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. *Chest*. Sep 2007;132(3):952-958. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573510>.
18. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. The NIAID-Mycoses Study Group. *Ann Intern Med*. Jul 1 1993;119(1):28-35. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498760>.
19. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med*. Jan 15 1990;112(2):108-112. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153012>.
20. Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis*. Dec 2011;53(12):1252-1254. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987729>.
21. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis*. Jun 15 2003;36(12):1619-1622. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802765>.
22. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. Jun 2004;48(6):2341. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155250>.
23. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2009;53(4):1648-1651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139290>.
24. Mortimer RB, Libke R, Eghbalieh B, Bilello JF. Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as superior vena cava syndrome secondary to *Coccidioides* lymphadenopathy in an HIV-infected patient. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. Nov-Dec 2008;7(6):283-285. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948432>.
25. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*. Sep 1990;89(3):282-290. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2168126>.
26. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*. Mar 1995;98(3):249-256. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872341>.
27. Mathew G, Smedema M, Wheat LJ, Goldman M. Relapse of coccidioidomycosis despite immune reconstitution after fluconazole secondary prophylaxis in a patient with AIDS. *Mycoses*. Feb 2003;46(1-2):42-44. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588482>.
28. Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, et al. Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis? *Ann Intern Med*. Feb 1 1996;124(3):305-310. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554225>.
29. Peterson CM, Schuppert K, Kelly PC, Pappagianis D. Coccidioidomycosis and pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. Mar 1993;48(3):149-156. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441516>.
30. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*. Feb 1996;22(2):336-340. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838193>.
31. Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother*. Jul 2008;62(1):172-176. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400803>.
32. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol*. Dec 1996;175(6):1645-1650. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987954>.
33. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf*. 2009;32(3):239-244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.
34. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2000;183(3):617-620. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.
35. Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, Pappagianis D, Watts DH, Ampel NM. Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis*. Aug 2011;53(4):363-368. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810749>.

## Аспергільоз

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Інвазивний аспергільоз рідко спостерігається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але захворювання часто не діагностується. Згідно із результатами ряду проведених в Італії розтинів померлих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, інвазивний аспергільоз був другим за частотою мікозом, 88% випадків було діагностовано лише після смерті (1). Найчастіше збудником захворювання є *Aspergillus fumigatus*, але є дані про випадки виявлення *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, та *Aspergillus terreus*. Інвазивний аспергільоз спостерігається у пацієнтів із важкою ВІЛ-інфекцією, захворювання було частішим до впровадження ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) (1–3). Специфічними факторами ризику є нейтропенія, отримання кортикостероїдів, протимікробних засобів широкого спектру дії та захворювання легенів. ВІЛ-асоційований аспергільоз найчастіше спостерігається у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, за наявності в анамнезі інших СНІД-індикаторних опортуністичних інфекцій, та відсутності ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) (4).

### Клінічні маніфестації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастішими маніфестаціями інвазивного аспергільозу є респіраторне захворювання, некротизуюча пневмонія або трахеобронхіт (5). Симптомами пневмонії є лихоманка, кашель, задишка, біль у грудях, кровохаркання та гіпоксемія; на рентгенограмі грудної клітини часто спостерігаються дифузні, вогнищеві або кавернозні інфільтрати. Наявність ущільнення навколо вузла, симптом ореола або каверни, виявлений методом комп'ютерної томографії (КТ) легень, є свідченням легеневого аспергільозу. Трахеобронхіт асоціюється із лихоманкою, кашлем, задишкою, хрипами та свистами. За обстеження бронхів виявляють виразки або бляшки на стінці трахеї (6). Позалегеновими формами інвазивного аспергільозу є синусит, шкірні захворювання, остеомієліт та абсцес головного мозку (7).

### Діагностика

Діагностика, при підозрі на інвазивний легеневий аспергільоз, базується на виявленні мікроорганізмів роду *Aspergillus* із респіраторного секрету, або виявленні розділених перегородками гіфів, характерних для роду *Aspergillus*, у зразках, а також типова картина за результатами КТ. Гістологічне виявлення в тканинах розділених перегородками гіфів та виявлення мікроорганізмів роду *Aspergillus* за результатами посіву підтверджує діагноз (8).

Діагностична цінність виявлення аспергільозного галактоманану методами імуноферментного аналізу (ELISA) в сироватці крові або змивній рідині бронхів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів офіційно не визначалась. Однак цей метод є корисним для встановлення діагнозу у пацієнтів із імунодефіцитом іншої етіології, зокрема, у пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин (9), та названий Європейською Організацією досліджень та лікування раку/Групою досліджень мікозів в США, одним із методів для встановлення діагнозу при підозрі на інвазивний аспергільоз (8). Виявлення галактоманану в зразку змивної рідини бронхів є більш чутливим методом, ніж виявлення його в сироватці крові, при діагностиці. Тест характеризується високою специфічністю.

### Запобігання зараженню

Мікроорганізми роду *Aspergillus* широко поширені в навколишньому середовищі, і уникнути зараження неможливо. Доцільним є уникати особливо запилених місць, зокрема зони будівництва, оскільки в таких умовах кількість спор збільшена.

### Профілактика захворювання

Відсутні дані щодо запобігання первинного аспергільозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хоча є повідомлення про ефективність застосування посаконазолу в терапії пацієнтів із певними гематологічними онкологічними захворюваннями та нейтропенією (10). Наразі протигрибкова терапія **не рекомендована** для запобігання аспергильозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів(АІІІ).

### **Лікування захворювання**

Системні дослідження методів лікування аспергільозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не проводились. ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на інвазивний аспергільоз, рекомендоване призначення вориконазолу (АІ) (11). Однак, враховуючи можливість лікарських взаємодій, вориконазол слід застосовувати із обережністю в комбінації із інгібіторами протеази (ІІ) та препаратом ефавіренц (дивись [Таблицю 5](#)). Як альтернатива можливе застосування ліпідного амфотерицину В, або дезоксихолату (АІІ). Препаратами терапії другої лінії є ехінокандини (наприклад, каспофунгін, анідулафунгін або мікафунгін) або посаконазол (ВІІІ). Роль комбінованої протигрибкової терапії в первинній терапії інвазивного аспергільозу визначалась в масштабному рандомізованому дослідженні, завданням якого було порівняння результатів ізольованого застосування вориконазолу та вориконазолу в комбінації із анідулафунгіном у терапії реципієнтів стовбурових клітин. Оптимальна тривалість терапії визначена не була, терапію слід проводити до збільшення вмісту CD4 клітин в периферичній крові до рівня > 200 клітин/мм<sup>3</sup>, а також зникнення ознак інфекції (ВІІІ).

### **Особливості початку АРТ**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, після встановлення діагнозу аспергільоз, слід починати проведення АРТ якомога швидше після початку протигрибкової терапії (АІІІ). Запальний синдром відновлення імунної системи (СВІС) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на інвазивний аспергільоз, спостерігається нечасто (12), отже, не слід відкладати АРТ із остраху розвитку СВІС(АІІІ).

Існує можливість складних, подеколи, двосторонніх лікарських взаємодій усіх триазольних протигрибкових засобів із окремими антиретровірусними препаратами та іншими протимікробними засобами. В Таблиці 5 поданий перелік взаємодій та рекомендації щодо коригування режиму дозування, якщо воно потрібне.

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Дані стосовно моніторингу аспергільозного галактоманану для визначення відповіді на лікування є обмеженими. Як уже зазначалось вище, СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на інвазивний аспергільоз, спостерігається нечасто (12), за появи нових або рецидивних ознак та симптомів необхідне негайне обстеження, для виявлення рецидиву аспергільозу.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Загалом прогноз при інвазивному аспергильозі у пацієнтів із важким імунодефіцитом та за відсутності ефективної АРТ є поганим. Немає даних для розробки рекомендацій із лікування після невдачі терапії. В разі застосування на початковому етапі вориконазолу, слід розглянути доцільність переведення пацієнта на амфотерицин В або ехінокандини в комбінації із вориконазолом або амфотерицином В (ВІІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Відсутні дані для розробки рекомендацій із постійної підтримувальної або супресивної терапії пацієнтів після успішного завершення початкового курсу лікування.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

В початковій терапії аспергільозу у вагітних жінок перевагу слід надавати амфотерицину В або його ліпідним комплексам. Багатий клінічний досвід застосування амфотерицину не свідчить про тератогенний вплив засобу. Потрібне обстеження дітей, народжених жінками, які

отримували амфотеріцин, для виявлення порушення ниркових функцій та гіпокаліємії.

Вориконазол та посаконазол, згідно із результатами досліджень на тваринних моделях, чинять тератогенний та ембріотоксичний вплив, вориконазол – дозами, меншими за терапевтичні; адекватно контрольовані дослідження жінок не проводились. Застосування цих засобів, зокрема під час першого триместру вагітності, **слід уникати (AIII)**. Ехінокандини асоціюються із патологіями кісток та внутрішніх органів, згідно із результатами досліджень на тваринних моделях, дані стосовно результатів застосування в терапії жінок під час вагітності відсутні. Застосування цих препаратів слід уникати під час першого триместру вагітності; пізніше застосування повинне ґрунтуватись на визначенні співвідношення користі та ризику.

### Рекомендації щодо лікування інвазивного аспергильозу

#### Лікування інвазивного аспергильозу

##### Рекомендована терапія:

- Вориконазол<sup>a</sup>, дозою 6 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, протягом 1 дня, потім – по 4 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, далі – вориконазол, п/о, по 200 мг, через кожні 12 годин, до клінічного покращення (AI).

##### Альтернативна терапія:

- Амфотерицин В, ліпідний комплекс, дозою по 5 мг/кг/добу, в/в (AII), або
- Амфотерицин В, дезоксихолат, по 1 мг/кг/добу, в/в (AII), або
- Каспофунгін, 70 мг, в/в, одноразово, далі – по 50 мг, в/в на добу (BIII), або
- Мікафунгін, по 100–150 мг, в/в, на добу (BIII), або
- Анідулафунгін, 200 мг, в/в, одноразово, далі – по 100 мг, в/в на добу (BIII), або
- Посаконазол, 200 мг, чотири рази на добу, п/о, далі – по 400 мг, двічі на добу, п/о, до покращення стану (BIII).

##### Тривалість терапії (BIII):

- До збільшення вмісту CD4 клітин до рівня > 200 клітин/мм<sup>3</sup> та ознак усунення інфекції.

<sup>a</sup> Можливі істотні фармакокінетичні взаємодії між інгібіторами протеази або не нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази та вориконазолом (Таблиця 5); комбіноване застосування цих засобів слід здійснювати із обережністю. За приймання пацієнтом вориконазолу, необхідний терапевтичний моніторинг побічних реакцій, із коригуванням дози, якщо це потрібно.

**Скорочення:** в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

#### Літературні джерела

1. Antinori S, Nebuloni M, Magni C, et al. Trends in the postmortem diagnosis of opportunistic invasive fungal infections in patients with AIDS: a retrospective study of 1,630 autopsies performed between 1984 and 2002. *Am J Clin Pathol.* Aug 2009;132(2):221-227. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605816>.
2. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest.* Jul 1998;114(1):251-262. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674477>.
3. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC, et al. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *Clin Infect Dis.* Nov 2000;31(5):1253-1257. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073760>.
4. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, et al. Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest.* Jul 1998;114(1):131-137. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674459>.
5. Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS. *Am J Med.* Aug 1993;95(2):177-187. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395142>.

6. Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* Sep 1993;17(3):344-352. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8218674>.
7. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore).* Jul 2000;79(4):269-280. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941356>.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* Jun 15 2008;46(12):1813-1821. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462102>.
9. Maertens JA, Klont R, Masson C, et al. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzymeimmunoassay. *Clin Infect Dis.* May 15 2007;44(10):1329-1336. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443470>.
10. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* Jan 25 2007;356(4):348-359. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251531>.
11. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2008;46(3):327-360. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177225>.
12. Sambatakou H, Denning DW. Invasive pulmonary aspergillosis transformed into fatal mucous impaction by immune reconstitution in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Sep 2005;24(9):628-633. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177885>.

## Цитаомегаловірусна інфекція

(останні зміни внесені 8 липня 2013; документ переглянутий 8 липня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Цитомегаловірус (ЦМВ) – вірус із 2-спіральною ДНК, який належить до родини герпесвірусів та є збудником дисемінованого або локалізованого захворювання органа-мішені у пацієнтів із важким імунodefіцитом. Здебільшого захворювання розвивається у попередньо інфікованих (серопозитивних) пацієнтів, отже є наслідком реактивації латентної інфекції або повторного інфікування новим штамом.

Ураження органа-мішені, викликане ЦМВ, трапляється у пацієнтів із важкою імуносупресією, як правило, у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин)  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup>, які не отримували антиретровірусної терапії (АРТ), або у яких відсутня відповідь на АРТ (1-3). Іншими факторами ризику є наявність в анамнезі опортуністичних інфекцій (ОІ), вірусемія (визначення методом полімеразної ланцюгової реакції [ПЛР]), високий вміст ВІЛ РНК в плазмі крові ( $> 100\,000$  копій/мл).

До впровадження АРТ приблизно у 30% пацієнтів, хворих на СНІД, виявляли зумовлений ЦМВ ретиніт на етапі після встановлення діагнозу СНІД (1–3). Частота нових випадків захворювань органів-мішеней внаслідок ураження ЦМВ після впровадження АРТ знизилась на 75–80% (4). У пацієнтів із зумовленим ЦМВ ретинітом частота рецидивів активних ушкоджень значною мірою знизилась проти показників до впровадження АРТ. Проте навіть після відновлення імунної системи, достатнього чинника для відміни анти-ЦМВ терапії (тобто збільшення вмісту CD4+ клітин на  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup>), рецидиви ретиніту спостерігаються з частотою 0,03 пацієнта на рік, є дані про випадки ЦМВ ретиніту при вмісті CD4 клітин, вищому за 1250 клітин/мм<sup>3</sup> (5). Отже, незалежно від того, продовжується проведення анти-ЦМВ терапії чи така терапія вже відмінена, потрібне обстеження органа зору.

### Клінічні прояви

Ретиніт є найчастішою клінічною маніфестацією зумовленого ураженням ЦМВ захворювання органа-мішені. У двох третин пацієнтів спочатку уражається одне око, при прогресуванні, якщо відсутнє лікування або відновлення імунної системи, уражається і друге (5). У пацієнтів із одностороннім ЦМВ-асоційованим ретинітом та вмістом CD4 клітин  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup>, випадки ураження другого ока досягають такої ж частоти, як у часи до впровадження АРТ (5).

Периферичний ретиніт може перебігати безсимптомно, або із такими проявами, як «мурашки» перед очима, скотома або дефекти периферичного поля зору. Центральний ретиніт або ураження жовтої плями чи зорового нерва асоціюються із зниженням гостроти зору або дефектами центрального поля зору. При ЦМВ-асоційованому ретиніті, за відсутності АРТ або відновлення імунної системи, некроз уражає сітківку за всією товщиною, при офтальмологічному дослідженні виявляють зону некрозу сітківки жовтувато-білого кольору, із геморагіями сітківки або без них, із незначним запаленням скловидного тіла (1). Можлива інфільтрація навколо судин прилеглої до ураження тканини. Подеколи ЦМВ-асоційований ретиніт, зокрема з периферичними ураженнями, характеризується гранулярними вогнищами.

За відсутності АРТ або специфічної анти-ЦМВ терапії ретиніт неминуче прогресує, як правило, протягом 10–21 дня після появи перших ознак. Прогресування ретиніту відбувається ривками, із утворенням характерних вогнищ із гранулярними білими краями, здатних зливатись, та атрофічних гліозних рубців (6).

Коліт спостерігається у 5–10% пацієнтів, із СНІД та ЦМВ-асоційованим захворюванням органа-мішені (2). Найчастішими клінічними маніфестаціями є схуднення, анорексія, біль в животі, виснажлива діарея, нездужання. За ураження ЦМВ товстої кишки, зокрема в сліпій

кишці, можливі перфорації, картина «гострого живота». При ЦМВ-асоційованому коліті, за результатами комп'ютерної томографії може виявлятися стовщення стінок товстої кишки. Можливі такі ускладнення, як кровотечі та перфорації, які загрожують життю.

Езофагіт спостерігається у незначній кількості пацієнтів із СНІД та ЦМВ-асоційованим захворюванням органа-мішені, проявами є біль при ковтанні, нудота, подеколи – дискомфорти відчуття в епігастральній ділянці або за грудиною. При коліті та езофагіті можлива лихоманка.

Пневмоніти, асоційовані із ЦМВ ураженням, спостерігаються вкрай рідко. ЦМВ часто виявляють в зразках рідини бронхоальвеолярних змивів, однак, зазвичай, не він є збудником пневмонії, потрібно продовжити пошук більш вірогідного збудника.

Неврологічними захворюваннями, асоційованими із ЦМВ є деменція, вентрикулоенцефаліт та полірадикуломієлопатія (7). У пацієнтів із деменцією, спричиненою ЦМВ енцефалітом, як правило, спостерігається летаргія, сплутаний стан свідомості та лихоманка. За результатом аналізу зразків цереброспінальної рідини (ЦСР), як правило, виявляють лімфоцитарний плеоцитоз (хоча можлива суміш нейтрофілів та лімфоцитів), вміст глюкози – від низького до нормального, та вміст білків – від нормального до збільшеного. При вентрикулоенцефаліті спостерігається гострий перебіг захворювання, із вогнищевими неврологічними ознаками, частим є параліч або ністагм, швидке прогресування та смерть. Перивентрикулярні зміни, виявлені за результатами комп'ютерної томографії із контрастним підсиленням або внаслідок обстеження методом магнітного резонансу, свідчать про вентрикулоенцефаліт, а не ВІЛ-асоційоване неврологічне захворювання. Прояви полірадикуломієлопатії, викликані ЦМВ, схожі на синдром Гієна-Барре, захворювання характеризується затримкою сечі та прогресуючою слабкістю обох ніг. Інтенсивність клінічних симптомів зростає протягом кількох тижнів, включає втрату контролю кишківника та сечового міхура, а також в'ялу параплегію. Є дані про випадки спастичної мієлопатії, можлива сакральна парестезія. В зразках ЦСР, при полірадикулопатії, викликані ЦМВ, як правило, виявляють нейтрофільний плеоцитоз (типово 100–200 нейтрофілів/мкл, та рідкі еритроцити), знижений рівень глюкози та збільшений вміст білка.

### **Діагностика**

Віремія, яка виявляється методами ПЛР, аналізами для виявлення антигенів або за результатом посіву, часто, але не обов'язково, присутня при захворюванні органа-мішені. Віремія, виявлена одним із зазначених вище методів, можлива до розвитку захворювання у пацієнтів із низьким вмістом CD4 клітин, тобто, за відсутності захворювання органа-мішені (7–12). Проведення аналізу крові для діагностики ЦМВ шляхом виявлення антигенів, посіву або ПЛР не є рекомендованим діагностичним методом для підтвердження ЦМВ-асоційованого захворювання органа-мішені, через низьку позитивну прогностичну цінність. Негативні результати аналізу методом ПЛР зразків сироватки або плазми крові також не дозволяють виключити ЦМВ-асоційоване захворювання органа-мішені.

До речі, у пацієнтів із ЦМВ-асоційованим ретинітом ДНК ЦМВ у скловидному тілі виявляють приблизно в 80% випадків, але в крові – лише у 70% пацієнтів, в інших випадках захворювання діагностується із урахуванням клінічних критеріїв та відповіді та терапію (13, 14). Метод ПЛР для виявлення ЦМВ є корисним за дослідження зразків ЦСР або рідини склоповидного тіла; позитивний результат з високою специфічністю свідчить про захворювання органа-мішені, спричинене ЦМВ. Однак методи ПЛР не стандартизовані, отже, чутливість, специфічність та міжлабораторна точність чітко не визначені.

Виявлення антитіл до ЦМВ у сироватці крові не має діагностичної цінності, хоча відсутність антитіл імуноглобулінів класу G свідчить про низьку ймовірність того, що збудником захворювання є ЦМВ.



Діагноз ЦМВ-асоційованого ретиніту, як правило, ґрунтується на наявності характерних змін сітківки, виявлених при офтальмологічному дослідженні із розширенням зіниці, проведеному досвідченим офтальмологом. Діагноз в такому разі має 95% позитивну прогностичну цінність. В поодиноких випадках для підтвердження діагнозу необхідний аналіз методом ПЛР зразка рідини скловидного тіла, для виявлення ЦМВ та інших патогенних мікроорганізмів, зокрема, інших видів герпесу або токсоплазми.

ЦМВ-асоційований коліт, як правило, діагностується при виявленні виразок слизових оболонок, за результатами ендоскопічного обстеження, та характерних включень в ядрах та цитоплазмі клітин, виявлених методом гістологічного дослідження (2). ЦМВ-асоційований езофагіт, як правило, діагностується на підґрунті наявності виразок в дистальних відділах стравоходу та вірусних включень в клітинах ендотелію, виявлених методом біопсії, та запальної реакції на краях виразки (2, 15). В отриманих зразках можлива наявність багатьох, або поодиноких, ізольованих вірусних включень. Вагомість таких вірусних включень визначається із урахуванням клінічної оцінки та за наявності або відсутності іншої ймовірної етіології.

Виявлення ЦМВ за результатами посіву зразка біопсії або клітин, зіскіблених зі стінок кишечника або стравоходу, є недостатнім для підтвердження ЦМВ-асоційованого коліту або езофагіту за відсутності гістологічних змін, оскільки у значній кількості пацієнтів із низьким вмістом CD4 клітин можливий позитивний результат і за відсутності клінічного захворювання (12,15).

Діагноз ЦМВ-асоційованого пневмоніту є складним, ґрунтується на відповідних клінічних та рентгенологічних змінах (наприклад, наявності дифузних інтерстиційних інфільтратів легень, лихоманки, кашлю або задишки), ідентифікації множинних включень ЦМВ в клітинах тканин легень або результатах цитологічного аналізу, та відсутності інших збудників, часто асоційованих із пневмонітом (10).

Діагноз ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання ґрунтується на наявності відповідного клінічного синдрому та наявності ЦМВ в зразках ЦСР або тканин головного мозку, які виявляються методом ПЛР (3, 8, 11).

### **Запобігання зараженню**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які належать до груп відносно низького ризику наявності ЦМВ в сироватці крові, тобто за низької ймовірності виявлення вірусу в сироватці крові, необхідні обстеження для виявлення антитіл до ЦМВ (**ВІІ**). До цієї групи належать особи, які не контактують із особами нетрадиційної сексуальної орієнтації або споживачами ін'єкційних наркотиків, а також пацієнти, які не контактують із дітьми, які відвідують ясла або дитячі садки. ВІЛ-інфікованих підлітків та дорослих слід інформувати про те, що ЦМВ виділяється із спермою, секретом шийки та слиною, а також про необхідність обов'язкового застосування презервативів при статевих контактах для зниження ризику зараження ЦМВ та іншими патогенними мікроорганізмами, які передаються статевим шляхом (**АІІ**).

ВІЛ-інфікованих підлітків та дорослих, із відсутністю ЦМВ в сироватці крові, які працюють з дітьми (або є батьками дітей, які відвідують ясла або дитячі садки) слід інформувати щодо підвищеного ризику інфікування ЦМВ (**ВІ**). Ризик зараження ЦМВ зменшується за дотримання оптимальних правил гігієни, зокрема необхідне миття рук та користування латексними рукавичками (**АІІ**). ВІЛ-інфікованим підліткам та дорослим, із відсутністю ЦМВ в сироватці крові, у разі потреби трансфузії крові, окрім невідкладних ситуацій, слід переливати виключно продукти крові, які не містять антитіл до ЦМВ або із зниженим вмістом лейкоцитів.

### **Профілактика захворювання**

Найкращою профілактикою захворювання органа-мішені, внаслідок інфікування ЦМВ, є АРТ, для збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup>. До широкого впровадження АРТ, згідно із даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, щоденний прийом ганцикловіру (наразі не застосовується в Сполучених Штатах), як засобу первинної профілактики вірогідно зменшував частоту ЦМВ-асоційованих захворювань (16). Втім така профілактика ніколи не була рекомендована як стандартна, у зв'язку із високою вартістю, токсичністю та кількістю осіб, які її потребували для зниження частоти захворювання. Нещодавно в іншому рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні визначалось, чи забезпечує прийом валганцикловіру (препарат для перорального приймання, наразі стандартно застосовується для лікування ЦМВ-асоційованих захворювань) зниження частоти захворювань органів-мішеней, збудниками яких є ЦМВ, у пацієнтів, хворих на СНІД, із груп високого ризику (вміст CD4 клітин  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> та ЦМВ віремія, тобто, наявність ЦМВ ДНК в плазмі крові, виявлена методом ПЛР) в епоху сучасної АРТ (17). В цьому дослідженні не були продемонстровані переваги такої профілактичної терапії; відтак застосування валганцикловіру як засобу первинної профілактики **не рекомендоване** пацієнтам, незалежно від планів щодо проведення АРТ (AI).

Головним методом запобігання важкому ЦМВ-асоційованому захворюванню є своєчасне виявлення його маніфестацій та проведення належного лікування. Пацієнтів слід інформувати про те, що «мурашки» перед очима є ознакою ретиніту, їм слід радити перевіряти гостроту зору простими методами, наприклад, читанням газет (VIII). Деякі спеціалісти рекомендують щорічне проведення офтальмоскопії пацієнтам із вмістом CD4 клітин  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup> (CIII).

#### **Лікування захворювання**

Лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту, в ідеалі, має здійснюватись за активної участі офтальмолога, спеціаліста із діагностики та лікування захворювань сітківки.

Валганцикловір для перорального приймання (AI), ганцикловір для внутрішньовенного (в/в) введення (AI), ганцикловір, в/в, із подальшим прийманням валганцикловіру (AI), фоскарнет, в/в (AI), та цидофовір (VI) є ефективними засобами для лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту (6, 18–25). Імплантований ганцикловір, тобто хірургічно імплантоване джерело ганцикловіру, якого вистачає приблизно на 6 місяців, також є дуже ефективним, але наразі його випуск припинений. За відсутності цього засобу окремі спеціалісти рекомендують ін'єкції ганцикловіру або фоскарнету в скловидне тіло, в комбінації із пероральним прийомом валганцикловіру, принаймні на початковому етапі, щоб забезпечити негайну високу концентрацію засобу в оці, та, можливо, швидший контроль ретиніту (AIII). Вибір початкової терапії в зв'язку із ЦМВ-асоційованим ретинітом слід здійснювати індивідуально, із урахуванням локалізації та важкості уражень, ступеня імунодефіциту, інших факторів, як-от отримання супутніх лікарських засобів та здатність дотримуватись рекомендованого режиму (AIII). Продемонстровано, що системна терапія знижує ризик ураження другого ока (18) та забезпечує підвищення виживання (19). Вибираючи засіб для перорального, в/в або місцевого введення, слід враховувати його здатність запобігти ураженню другого ока. Протягом останніх 15 років проведено лише кілька порівняльних досліджень ефективності різних терапевтичних схем. Даними клінічних досліджень не доведена більша ефективність однієї із зазначених схем за показником захисту зору. Отже, вибір терапевтичної схеми має ґрунтуватись на клінічній оцінці (20–24). Проведені ранні клінічні дослідження результатів застосування ганцикловіру для перорального приймання (препарат із низькою біологічною доступністю, наразі відсутній на ринку Сполучених Штатів). В цьому документі рекомендоване застосування валганцикловіру замість ганцикловіру, хоча доказові дані подеколи отримані в ранніх дослідженнях ганцикловіру для перорального прийому.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання клінічної настанови, фоскарнет і цидофовір не зареєстровані як лікарські засоби.

Згідно із даними досліджень, проведених до впровадження АРТ (18, 20, 21, 22), ганцикловір у формі внутрішньоочного імплантата у поєднанні з ганцикловіром, перорально, є ефективнішими за в/в введення цього засобу, один раз на добу, в лікуванні асоційованого із ЦМВ ретиніту; однак випуск таких імплантатів припинений. Вважаючи, що ці результати можуть бути поширені і на інші комбінації препаратів для системного та місцевого застосування, спеціалісти із лікування ВІЛ часто рекомендують введення ганцикловіру або фоскарнету в скловидне тіло у поєднанні з валганцикловіром, перорально, як найкращу початкову терапію пацієнтів із ураженнями, які безпосередньо загрожують зору (розміром до 1500 мікрон в зоні центральної ямки сітківки) (АІІ). Ін'єкції в скловидне тіло одразу забезпечують високу концентрацію засобу в цільовому органі, а рівноважна концентрація в оці забезпечується засобом у формі для системного застосування (18). Для пацієнтів із незначними периферичними ураженнями адекватним є пероральний ізольований прийом валганцикловіру (АІ).

Оскільки АРТ забезпечує контроль асоційованого із ЦМВ ретиніту, навіть за відсутності анти-ЦМВ терапії, у пацієнтів із істотним відновленням імунної системи, окремі спеціалісти рекомендують не проводити анти-ЦМВ терапію пацієнтам із периферичними ЦМВ-асоційованими ушкодженнями вразі початку АРТ, якщо АРТ раніше не проводилась. Однак така стратегія має численні недоліки: при проведенні АРТ повний контроль реплікації ВІЛ та стимуляція імунної відповіді, достатньої для контролю ретиніту, забезпечується лише через 3–6 місяців. Ускладнення з боку органа зору, як-от увеїт, асоційований із відновленням імунної системи, та відшарування сітківки, зумовлені розміром ураження, відтак забезпечення зменшення розміру ураження, завдяки анти-ЦМВ терапії, в достатній для контролю ретиніту період до відновлення імунних функцій, видається цілком логічним. До того ж, дані, отримані в період до впровадження АРТ, свідчать, що специфічна анти-ЦМВ терапія забезпечує зменшення смертності пацієнтів із ЦМВ-асоційованим ретинітом та імунодефіцитом (12, 19, 25, 26). Чи забезпечує ізольоване проведення АРТ такий самий результат- невідомо. Також слід пам'ятати, що є ряд сучасних свідчень того, що імунне відновлення, яке відповідає критеріям відміни анти-ЦМВ терапії, досягається лише у 50% пацієнтів певних популяцій хворих на ЦМВ ретиніт (27). Отже, навіть пацієнтам із периферичними ураженнями незначних розмірів, які не отримували АРТ раніше, проведення системної анти-ЦМВ терапії із застосуванням валганцикловіру для перорального приймання протягом перших 3–6 місяців, до відновлення імунної системи завдяки АРТ, ймовірно, забезпечить корисний ефект (ВІ).

Пацієнтам, хворим на коліт або езофагіт, чимало спеціалістів із лікування ВІЛ рекомендують проведення анти-ЦМВ терапії протягом 21–42 днів (СІ), або до зникнення ознак та симптомів захворювання. Окремі спеціалісти із лікування ВІЛ рекомендують утримуватись від лікування в зв'язку із легким захворюванням, якщо планується проведення або оптимізація АРТ (СІІ). Перевагу, як правило, надають ганцикловіру для в/в введення, якщо пацієнт переносить засоби для перорального прийому, можливий перехід на ганцикловір для перорального прийому (ВІ); можливе застосування фоскарнету як альтернативи, якщо токсичний вплив ганцикловіру лімітує терапію, або в поодиноких випадках вірусу, резистентного до ганцикловіру (ВІІ). При захворюванні середнього ступеня важкості можливе застосування валганцикловіру для перорального застосування (ВІІІ).

Досвід лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів із підтвердженою ЦМВ-асоційованою пневмонією обмежений окремими випадками. Логічним видається в/в введення ганцикловіру або, альтернативно, фоскарнету (СІІІ). Оптимальна тривалість та ефективність терапії із застосуванням валганцикловіру не визначена.

Методи лікування неврологічного захворювання широко не досліджувались. Враховуючи несприятливий прогноз для багатьох пацієнтів із ЦМВ-асоційованим неврологічним захворюванням, окремі експерти радять починати терапію із ганцикловіру для в/в введення та фоскарнету для в/в введення, всупереч важкому токсичному впливу (СІІІ). При усіх ЦМВ-асоційованих захворюваннях важливою є оптимізація АРТ (ВІІІ). Оптимальна тривалість терапії та роль приймання валганцикловіру не визначена.

### ***Особливості початку АРТ***

У пацієнтів із активним ЦМВ-асоційованим ретинітом або з наявним в анамнезі давнім/нещодавнім ЦМВ-асоційованим ретинітом, можливе постійне ушкодження сітківки внаслідок запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС). Згідно із даними одного дослідження із історичним контролем, визначене істотне збільшення частоти випадків увеїту внаслідок відновлення імунної системи (ІРУ, опис поданий нижче), асоційованого із негайним, а не відкладеним, початком АРТ (71% проти 31%) (28), що свідчить про доцільність відтермінування терапії до забезпечення контролю ретиніту, для зниження ймовірності або важкості ІРУ. Однак рішення про відтермінування АРТ має прийматись із урахуванням можливості інших ОІ.

Контроль реплікації ЦМВ, як правило, досягається через 1–2 тижні після початку анти-ЦМВ терапії, наразі частота клінічно значущих ІРУ після початку АРТ є низькою (приблизно 0,04 пацієнтів на рік) (27). Більшість експертів відкладають АРТ на понад 2 тижнів після початку анти-ЦМВ терапії в зв'язку із ретинітом або іншим захворюванням органа-мішені, спричиненим ЦМВ (СІІІ). Можливість СВІС є причиною особливого занепокоєння за будь-якого неврологічного захворювання, зокрема при асоційованому із ЦМВ енцефаліті, вентрикуліті та радикуліті. В таких випадках більшість експертів радять відкласти початок АРТ у межах 2 тижнів, хоча в кожному окремому випадку потрібний індивідуальний підхід (СІІІ).

### ***Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)***

Потрібне проведення непрямой офтальмоскопії через розширену зіницю за діагностування ЦМВ-асоційованого ретиніту, через 2 тижні після початку лікування, і надалі – щомісячно під час проходження пацієнтом анти-ЦМВ терапії. Метою таких обстежень є оцінка ефективності лікування та виявлення ускладнень, як-от відшарування сітківки. Щомісячне отримання стандартизованим методом фотографій очного дна, які свідчать про зовнішній вигляд сітківки, є оптимальним методом за подальшого спостереження, для своєчасного виявлення рецидиву. Після досягнення відновлення імунної системи, частота офтальмологічних обстежень пацієнта може бути знижена до одного разу на 3 місяці, але спеціалістам слід пам'ятати про можливість рецидивів та інших ускладнень з боку сітківки у пацієнтів і після відновлення імунної системи.

Побічні реакції при застосуванні ганцикловіру /валганцикловіру включають анемію, нейтропенію, тромбоцитопенію, нудоту, діарею та порушення ниркових функцій. Вразі нейтропенії, асоційованої із отриманням ганцикловіру, лікування здійснюється із застосуванням гематопоетичних факторів росту (29, 30). Побічними реакціями на фоскарнет є явища нефротоксичного впливу та порушення балансу електролітів; можливі судоми, як правило, в зв'язку із нирковою недостатністю, та анемія.

При отриманні пацієнтами ганцикловіру або фоскарнету потрібне проведення загального аналізу крові та визначення вмісту електролітів в сироватці крові (зокрема калію, магнію, кальцію та фосфору) та моніторинг ниркових функцій двічі на тиждень під час індукційної терапії, а також принаймні раз на місяць під час підтримувальної терапії (АІІІ). Отримання цидофовіру асоціюється із дозозалежним нефротоксичним впливом, нейтропенією, увеїтом та гіпотонією. При в/в введенні цидофовіру потрібне визначення вмісту азоту сечовини в крові та

креатиніну, а також проведення аналізу сечі перед кожною інфузією; введення препарату протипоказане за виявлення порушень ниркових функцій або значної протеїнурії. В/в введення цидофовіру потребує попередньої гідратації, потрібний попередній прийом пробенециду. Регулярні офтальмологічні обстеження потрібні для виявлення асоційованого із отриманням цидофовіру увеїту або гіпотонії, навіть за відсутності ретиніту. Внутрішньоочні ін'єкції можуть асоціюватись із бактеріальними або грибовими інфекціями, кровотечею та відшаруванням сітківки.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент написання клінічної настанови, препарат пробенецид не зареєстрований як лікарський засіб.

Як вже зазначалось вище, пацієнти із ЦМВ-асоційованим ретинітом потребують ретельного офтальмологічного моніторингу, для виявлення та лікування численних ускладнень, зумовлених інфікуванням ЦМВ, отриманням лікарських засобів для лікування ЦМВ інфекції, та СВІС. Очна форма СВІС, IRU, є імунологічною реакцією на ЦМВ та характеризується запаленням передньої камери ока або скловидного тіла, за відновлення імунної системи після початку АРТ. Як правило, IRU спостерігається після значного збільшення вмісту CD4 клітин в перші 4–12 тижнів після початку АРТ (31–35).

Ускладнення з боку очей, IRU, включають набряк жовтої плями та розвиток епіретинальних мембран, наслідком чого може бути втрата зору.

Лікування IRU, як правило, полягає в застосуванні кортикостероїдів (31–36). Користь анти-ЦМВ терапії залишається невідомою (31, 37). Чимало експертів радять призначення кортикостероїдів та проведення анти-ЦМВ терапії (СІІ). Дані для розробки рекомендацій щодо найкращого способу введення кортикостероїдів недостатні; є підтвердження успішного введення в навколоочну зону, в скловидне тіло та за перорального прийому. При застосування стероїдів для перорального прийому, як правило, рекомендований короткий курс, а не постійна терапія (ВІІІ). Можливий розвиток IRU через кілька місяців чи навіть років після успішного лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту, на фоні подальшої АРТ або після оптимізації такої терапії.

#### **Заходи вразі невдачі терапії**

Ймовірність невдачі терапії в зв'язку із ЦМВ-асоційованим ретинітом або рецидиву є найвищою для пацієнтів, у яких не відбулось істотне відновлення імунної системи після початку або оптимізації АРТ (37). Невдача терапії також може бути результатом невідповідної концентрації анти-ЦМВ засобів у оці або резистентністю вірусу до лікарських засобів. Чимало експертів вважають, що найчастішою причиною раннього рецидиву є недостатнє проникнення в око лікарських засобів для системного введення (38–40).

Вразі рецидиву під час проходження пацієнтом підтримувальної терапії для контролю ретиніту, як правило, достатньо повторення індукції тим самим засобом, який застосовується в підтримувальній терапії, та продовження підтримувальної терапії, хоча тривалість результативної терапії прогресивно скорочується після кожного рецидиву (ВІІІ) (41). Застосування ганцикловіру та фоскарнету в комбінації, здається, є ефективнішим, ніж ізольоване застосування кожного із засобів, слід розглянути доцільність такої терапії за відсутності відповіді на приймання цих засобів у формі монотерапії, а також пацієнтів із численними рецидивами ретиніту (СІІ) (41). Однак комбінована терапія асоціюється із значною токсичністю.

Резистентність до лікарських засобів можлива за проходження довготривалої анти-ЦМВ терапії (42–45). Випадки резистентності в епоху до впровадження АРТ спостерігались у 25% пацієнтів на рік (42, 46, 47), та були однаковими при отриманні ганцикловіру, фоскарнету та цидофовіру (42, 43). В епоху АРТ частота випадків резистентності є низькою (приблизно у 5%

пацієнтів на рік) (48). Резистентність до ганцикловіру низького рівня зумовлена мутаціями гена ЦМВ UL97 (фосфотрансферази), а резистентність до ганцикловіру високого рівня зумовлена мутаціями генів ЦМВ UL97 та UL54 (ДНК полімерази) (44, 49–53). Резистентність до фоскарнету або цидофовіру зумовлена мутаціями гена ЦМВ UL54. Резистентність до ганцикловіру високого рівня часто асоціюється із перехресною резистентністю до цидофовіру (51) та, інколи, до фоскарнету (52). Хоча ранній рецидив, як правило, не є наслідком резистентності, пізніший рецидив може бути зумовлений саме резистентністю. Оскільки резистентність ЦМВ найбільш ймовірно спричинена мутаціями гена ЦМВ UL97, а також враховуючи обмежену кількість мутацій, відповідальних за резистентність до більшості лікарських засобів, вразі рецидиву при отриманні пацієнтом терапії (56), доцільно провести перевірку чутливості із застосуванням зразків периферичної крові, методом секвенування гена ЦМВ UL97 після ПЛР ампліфікації ДНК ЦМВ, або методом аналізу точкових мутацій (54, 55). Характеристики вірусу, ідентифікованого в зразках рідини із очей та в крові, ідентичні в > 90% випадків (13), отже, доцільне використання зразків крові для перевірки резистентності, виявлення резистентності збудника в зразках крові або сечі корелює із клінічними характеристиками сітківки в більшості, якщо не в усіх випадках (57).

Для секвенування гена UL97 після ПЛР ампліфікації, із використанням зразків крові, потрібно < 48 годин, наявна висока кореляція отриманих результатів із результатами традиційних перевірок чутливості до лікарських засобів та клінічними результатами (56), отже, тест має клінічну користь у разі невдачі терапії. Традиційні методи посіву для отримання зразків для перевірки чутливості та секвенування вірусу часто неможливі в клінічних лабораторіях, оскільки вони потребують дуже багато часу або є дуже дорогими. Саме по собі визначення вмісту ЦМВ в периферичній крові має низьку позитивну прогностичну цінність для оцінки ймовірності невдачі терапії. За наявності мутацій гена UL97, як правило, спостерігається відповідь на фоскарнет, як і за окремих мутацій UL54. Пацієнтів із вірусом високого рівня резистентності до ганцикловіру, слід переводити на альтернативну терапію (58). Багато спеціалістів рекомендують в таких випадках ряр ін'єкцій в скловидне тіло фоскарнету та/або системне призначення фоскарнету (СШ).

### **Профілактика рецидиву**

#### ***Показання для початку вторинної профілактики***

При ЦМВ-асоційованому ретиніті після індукційної терапії необхідне проведення вторинної профілактики або постійної підтримувальної терапії (7, 11, 18, 21, 59), аж до відновлення функцій імунної системи завдяки АРТ (AI). Даними рандомізованих, контрольованих, клінічних досліджень продемонстрована ефективність різних схем постійної супресивної терапії, зокрема із застосуванням ганцикловіру для парентерального введення, валганцикловіру для перорального приймання, фоскарнету для парентерального введення, комбінації ганцикловіру та фоскарнету для парентерального введення, та цидофовіру для парентерального введення. Ефективний також ганцикловір у формі імплантата, але наразі він вже не випускається.

Ізольоване введення лікарських засобів в скловидне тіло не захищає від ураження другого ока або інших органів; для запобігання ураженню другого ока до відновлення імунної системи необхідна терапія із застосуванням засобів для внутрішньовенного введення або перорального приймання. Даними рандомізованих клінічних досліджень продемонстрована ефективність багаторазових ін'єкцій фомівірсену в скловидне тіло, але цей препарат, як і ганцикловір у формі імплантатів, в Сполучених Штатах наразі не застосовується.

***Коментар робочої групи:*** в Україні, на момент написання клінічної настанови, препарат фомівірсен не зареєстрований як лікарський засіб.

Вибір терапевтичного режиму (тобто лікарського засобу та способу введення: в скловидне тіло, перорально або в/в) слід здійснювати разом із офтальмологом, потрібне урахування анатомічної локації уражень сітківки, гостроти зору другого ока, імунологічного і вірусологічного статусу, та відповіді на АРТ.

У ряді неконтрольованих випадків, у вторинній профілактиці ЦМВ-асоційованого ретиніту ефективними були багаторазові ін'єкції в скловидне тіло ганцикловіру або фоскарнету. Враховуючи ризик гіпотонії та увеїту, а також істотне збільшення ризику увеїту через відновлення імунної системи, застосування цидофовіру для введення в скловидне тіло рекомендоване виключно в особливих випадках (60).

При ЦМВ-асоційованому ретиніті потрібна постійна терапія до стабільного збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup> у відповідь на АРТ, протягом 3–6 місяців (AI) (61).

По усуненні гострого ЦМВ синдрому та після початку ефективної АРТ, постійна підтримувальна терапія не рекомендована при ЦМВ-асоційованих шлунково-кишкових захворюваннях, пневмонії, захворюваннях центральної нервової системи, за винятком наявності супутнього ретиніту або рецидивів (BII).

### **Показання для припинення вторинної профілактики**

Безпечною є відміна підтримувальної терапії дорослим та підліткам із ЦМВ-асоційованим ретинітом після отримання лікування упродовж принаймні 3–6 місяців, за відсутності активності уражень, та стабільному (тобто, протягом 3–6 місяців) збільшенні вмісту CD4 клітин до рівня  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup> у відповідь на АРТ (AII) (4, 62–68). Рішення приймається після консультації із офтальмологом. Після відміни анти-ЦМВ терапії, в зв'язку із відновленням імунної системи, частота рецидивів становить 3%, отже, відміна терапії не є абсолютно безпечною за будь-якого вмісту CD4 клітин (є підтвержені випадки рецидиву при вмісті CD4 клітин  $> 1250$  клітин/мм<sup>3</sup>). Таким чином, усім пацієнтам після відміни підтримувальної анти-ЦМВ терапії потрібний постійний офтальмологічний моніторинг, для виявлення рецидиву ЦМВ та IRU, перевірки слід здійснювати принаймні кожні 3 місяці та щорічно після відновлення імунної системи (AIII). Моніторинг вмісту ЦМВ в крові характеризується низькою прогностичною цінністю при оцінці ризику рецидиву, і не рекомендований (BII).

Рецидиви ЦМВ-асоційованого ретиніту є частими після відміни підтримувальної анти-ЦМВ терапії, а також у пацієнтів із зниженням вмісту CD4 клітин до рівня  $< 50$  клітин/мм<sup>3</sup> (69). Отже, відновлення вторинної профілактики необхідне вразі зниження вмісту CD4 клітин до рівня  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> (AIII).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Методика діагностики у вагітних жінок є такою ж, як у не вагітних. Показання для лікування ЦМВ-інфекції у вагітних жінок є такими ж, як у ВІЛ-інфікованих дорослих не вагітних жінок (AIII). За можливості, під час першого триместру вагітності, в зв'язку із ураженням сітківки, слід розглянути можливість ін'єкцій в скловидне тіло, щоб обмежити вплив на плід противірусних засобів для системного застосування (BIII). Системна противірусна терапія, описана нижче, можлива після першого триместру.

Ганцикловір чинить ембріотоксичний вплив на кроликів та мишей, а також тератогенний вплив (вовча паща, анофтальм, аплазія нирки та підшлункової залози, гідроцефалія) на кроликів (70–72). Є підтвердження безпечного застосування в терапії вагітних жінок після трансплантації органа (70, 71), а також на пізньому етапі вагітності, для лікування ЦМВ-інфекції плода у жінок, не інфікованих ВІЛ (73).

Фоскарнет асоціюється із збільшенням частоти скелетних аномалій або варіацій у щурів та кроликів. Інформація про результати застосування на ранньому етапі вагітності у жінок відсутня. В єдиному випадку отримання препарату жінкою під час третього триместру вагітності народилась здорова дитина (74).

Цидофовір чинить ембріотоксичний та тератогенний вплив (спинномозкова грижа, скелетні аномалії) на щурів та кроликів. Повідомлення про застосування цидофовіру в терапії жінок під час вагітності відсутні; застосування під час вагітності не рекомендоване (AIII).

Враховуючи обмежені дані, інформацію про токсичний вплив та дані досліджень, а також простоту застосування різноманітних лікарських засобів, при лікуванні жінок під час вагітності перевагу слід надавати валганцикловіру (VIII). Досвід застосування валганцикловіру в терапії жінок під час вагітності відсутній, але особливості є такими ж, як при застосуванні ганцикловіру. Немає даних про переваги застосування комбінованих або ЦМВ-специфічних імуноглобулінів для внутрішньовенного введення в такій клінічній ситуації.

Потрібний моніторинг кількості рухів плода під час третього триместру вагітності, та слід проводити регулярний ультразвуковий моніторинг після 20 тижня вагітності, для виявлення ознак водянки плода, яка є ознакою істотної анемії. Оскільки фоскарнет чинить токсичний вплив переважно на нирки, жінкам, які приймають цей засіб, після 20-го тижня вагітності рекомендований щотижневий моніторинг об'єму амніотичної рідини методом ультразвукового обстеження, для виявлення олігогідрамніону.

Первинна інфекція, реактивація або повторне інфікування іншими штамми ЦМВ під час вагітності (75) може спричинити зараження плода *in utero* та уроджене інфікування ЦМВ. Хоча уроджена ЦМВ інфекція можлива у одній третині новонароджених вразі первинної інфекції у матері, лише приблизно у 1–2% новонароджених можливе інфікування ЦМВ уразі рецидивної інфекції у ВІЛ-інфікованих жінок. Оскільки, згідно із даними більшості досліджень, у > 90% ВІЛ-інфікованих вагітних жінок виявляють наявність антитіл до ЦМВ, очікується низький ризик симптоматичного захворювання плода (76–80). Однак сучасні дослідження ВІЛ-інфікованих дітей свідчать про те, що частота уродженої ЦМВ-інфекції може бути більшою, в діапазоні від 2 до 7% (81, 82), частота є ще більшою для дітей, народжених жінками із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, та у ВІЛ-інфікованих дітей. У 90% із вродженим симптоматичним захворюванням очікуються серйозні проблеми протягом життя, зокрема втрата слуху, порушення зору, уповільнення розумового розвитку та/або порушення когнітивних функцій, натомість серйозні проблеми протягом життя можливі лише у 5–15% новонароджених без симптоматичного захворювання. Проте уроджена безсимптомна ЦМВ-інфекція асоціюється із пізнішою втратою слуху у дітей, не інфікованих ВІЛ (83). Жінкам із ЦМВ-асоційованим захворюванням під час вагітності слід проводити УЗД обстеження після 20 тижня, для визначення стану плода, хоча за даними досліджень, проведених із залученням жінок, не інфікованих ВІЛ, свідчення уродженої інфекції, отримані методом ультразвукового обстеження (як-от звапнення кісток черепа, звапнення тканин черева та печінки, водянка, мікроцефалія, вентрикуломегалія, асцит та ехогенний кишківник плода), спостерігались лише у від 5 до 25% випадків. При отриманні, за результатами УЗД обстеження, будь-яких свідчень наявності ЦМВ інфекції, потрібне негайне інвазивне дослідження (наприклад, амніоцентез), для встановлення діагнозу. Хоча у ранніх дослідженнях інвазивні перевірки плода асоціювались із збільшенням частоти внутрішньоутробної передачі ВІЛ (84), сучасніші дані свідчать про мінімальний ризик при отриманні жінкою ефективної АРТ із вмістом ВІЛ РНК на рівні, нижчому за межу визначення (84–86). Рекомендоване направлення жінки до центру матері та дитини для обстеження, консультацій та подальших перевірок.



Стандартна терапія *in utero*, у разі підтвердження ЦМВ-інфекції плода, відсутня. В сучасному нерандомізованому дослідженні результатів застосування гіперімунного глобуліну ЦМВ визначено перспективність цього методу лікування гострої ЦМВ-інфекції у плода; у жінок, які отримували гіперімунний глобулін ЦМВ під час вагітності, частота симптоматичного захворювання у дитини на момент народження та в 2 роки становила 3% проти 50% частоти за відсутності лікування (87), спостерігалась також регресія аномалій черепа у плода (88).

Доцільність регулярного скринінгу для виявлення ЦМВ-інфекцій у вагітних жінок є суперечливою і не рекомендована як стандартна, враховуючи відсутність відомої ефективної терапії *in utero*. Не призначений для лікування безсимптомної ЦМВ-інфекції під час вагітності, виключно для запобігання інфікування плода (AIII).

### **Рекомендації щодо лікування цитомегаловірусних (ЦМВ) інфекцій**

#### **Профілактика ЦМВ-асоційованих захворювань:**

- Найкращою профілактикою ЦМВ-асоційованого захворювання органа-мішені є проведення АРТ для забезпечення вмісту CD4 клітин на рівні > 100 клітин/мм<sup>3</sup>.

#### **Лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту**

- Вибір початкової терапії в зв'язку із ЦМВ-асоційованим ретинітом слід здійснювати індивідуально, із урахуванням локалізації та важкості ураження, рівня імунодефіциту, інших чинників, як-от отримання пацієнтом супутніх лікарських засобів та його здатності дотримуватись рекомендованого режиму (AIII).
- Системна терапія може знизити ризик ураження другого ока та покращити прогноз виживання.
- Ганцикловір у формі очного імплантата, ефективний при лікуванні ЦМВ-асоційованого ретиніту, наразі вже не випускається.

#### **Початкова терапія**

#### **При ураженнях, які загрожують втратою зору (біля зорового нерву або центральної ямки)**

- Ін'єкції ганцикловіру в скловидне тіло (ін'єкція 2 мг) або фоскарнету (ін'єкція 2,4 мг), 1–4 ін'єкції в період 7–10 днів, для забезпечення високої внутрішньоочної концентрації лікарського засобу та контролю інфекції, до досягнення внутрішньоочної врівноваженої концентрації ганцикловіру (AIII);

**+ один із цих противірусних препаратів для системного застосування:**

#### *Рекомендована системна терапія*

Валганцикловір, по 900 мг п/о (двічі на день, протягом 14–21 дня, надалі –раз на день) (AI), *плюс*

#### *Альтернативна системна терапія*

- Ганцикловір, по 5 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, протягом 14–21 дня, надалі – по 5 мг/кг, в/в, щоденно (AI), *або*
- Ганцикловір, по 5 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, протягом 14–21 дня, надалі – валганцикловір, по 900 мг, п/о, щоденно (AI), *або*
- Фоскарнет, по 60 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин, або по 90 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, протягом 14–21 дня, надалі–по 90–120 мг/кг, в/в, через кожні 24 години (AI), *або*
- Цидофовір, по 5 мг/кг/тиждень, в/в, протягом 2-х тижнів, надалі – по 5 мг/кг, раз на два тижні, із гідратацією сольовим розчином до та після введення препарату, та пробеніцидом, по 2 г, п/о, за 3 години до введення препарату, та по 1 г, п/о, через 2 години та 8 годин після введення препарату (загальна доза 4 г) (BI)

**Примітка:** Таку схему не слід застосовувати в терапії пацієнтів із алергією на сульфа-

препарати, внаслідок перехресної чутливості до пробеніциду.

**При периферичних ураженнях** – Одна із зазначених вище схем антивірусної терапії.

**Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика) в зв'язку із ЦМВ-асоційованим ретинітом**

- Вибір препарату для постійної підтримувальної терапії та спосіб введення (ін'єкції в скловидне тіло, в/в, п/о або комбінація) слід здійснювати разом із офтальмологом. Слід враховувати анатомічну локалізацію ураження сітківки, гостроту зору другого ока, імунологічний та вірусологічний статус та відповідь на АРТ.

*Рекомендована терапія:*

- Валганцикловір, по 900 мг/кг, п/о, щоденно (AI).

*Альтернативна терапія:*

- Ганцикловір, по 5 мг/кг, в/в, 5–7 разів на тиждень (AI), або
- Фоскарнет, по 90-120 мг/кг, в/в, один раз на добу (AI), або
- Цидофовір, по 5 мг/кг, в/в, раз на два тижні із гідратацією сольовим розчином та отриманням пробеніциду, як зазначено вище (BI).

**Увєйт, асоційований із відновленням імунної системи (IRU):**

- Мінімізація розміру уражень завдяки лікуванню ЦМВ-асоційованого ретиніту, аж до досягнення відновлення імунної систем, може забезпечити зниження частоти випадків IRU (BII).
- Можливий розвиток IRU при відновленні імунної системи.
- Лікування IRU: введення кортикостероїдів в ділянці коло ока, або короткий курс стероїдів для системного застосування (BIII).

**Показання для припинення постійної підтримувальної терапії в зв'язку із ЦМВ-асоційованим ретинітом:**

- Отримання терапії протягом принаймні 3–6 місяців, стабільний вміст CD4 клітин на рівні  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, протягом  $> 3$ –6 місяців завдяки АРТ (AII). Терапію можна відмінити лише після консультації із офтальмологом, із урахуванням тривалості та рівня збільшення вмісту CD4 клітин, локалізації уражень, гостроти зору другого ока, можливості регулярних обстежень офтальмологом.

- Рекомендований регулярний (тобто кожні 3 місяці) огляд офтальмологом, для своєчасного виявлення рецидиву або IRU, після відновлення імунної системи – щорічний огляд (AIII).

**Показання для відновлення постійної підтримувальної терапії/вторинної профілактики в зв'язку із ЦМВ-асоційованим ретинітом:**

- Вміст CD4 + клітин  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> (AIII).

**Лікування ЦМВ-асоційованого езофагіту або коліту**

- Режим дозування же, як при ЦМВ-асоційованому ретиніті.

*Рекомендована терапія:*

- Ганцикловір, по 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин, можливе переведення на валганцикловір, по 900 мг, п/о, через кожні 12 годин, якщо пацієнт здатен ковтати та переносить п/о терапію (BI).

*Альтернативна терапія:*

- Фоскарнет, по 60 мг/кг, в/в, кожні 8 годин або 90 мг/кг, кожні 12 годин (BI) у разі токсичного впливу ганцикловіру, який лімітує можливості терапії, або за наявності резистентності до ганцикловіру, або
- Можливе застосування валганцикловіру для перорального приймання, якщо симптоми не

перешкоджають пероральному прийому (ВІ), або

- У разі середнього ступеня важкості: якщо можливий початок АРТ або її оптимізація, можна розглянути доцільність не проведення анти-ЦМВ терапії (СІІІ).

*Тривалість анти-ЦМВ терапії:*

- 21–42 дні, або до зникнення ознак та симптомів (СІІ).

**Прмітка:** Як правило, підтримувальна терапія не потрібна, доцільність її проведення слід розглянути вразі рецидиву (ВІІ).

#### **Лікування підтвердженого ЦМВ-асоційованого пневмоніту**

- Режим дозування, як при ЦМВ-асоційованому ретиніті.
- Досвід лікування ЦМВ-асоційованого пневмоніту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є обмеженим. Обґрунтоване в/в введення ганцикловіру або фоскарнету (ВІІІ).
- Можливість застосування валганцикловіру для перорального прийому не визначалась.
- Оптимальна тривалість терапії не визначалась.

#### **Лікування ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання**

- Режим дозування як при ЦМВ-асоційованому ретиніті.
- *Лікування слід розпочинати одразу.*
- Комбінація ганцикловіру, в/в та фоскарнету, в/в, для стабілізації захворювання та підсилення відповіді; терапію слід проводити до симптоматичного покращення (СІІІ).
- Терапія проводиться до зникнення симптомів неврологічного захворювання.
- Необхідна оптимізація АРТ для забезпечення супресії вірусу та відновлення імунної системи (ВІІІ).

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; ЦМВ = цитомегаловірус; ІРУ = увеїт, асоційований із відновленням імунної системи; п/о = перорально; в/в = внутрішньовенно.

#### **Літературні джерела**

1. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* Jan 2002;133(1):48-61. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755839>.
2. Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4 Suppl 1:S29-35. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848619>.
3. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med.* Oct 1 1996;125(7):577-587. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815757>.
4. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology.* Apr 2007;114(4):780-786. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258320>.
5. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology.* Dec 2004;111(12):2232-2239. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582079>.
6. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol.* Mar 2008;145(3):397-408. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282490>.
7. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* Aug 1995;172(2):527-531. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622897>.
8. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS.* Mar 1997;11(3):F21-28. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147416>.
9. Zurlo JJ, O'Neill D, Polis MA, et al. Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* Jan 1 1993;118(1):12-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093214>.
10. Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* Jul 1996;23(1):76-81. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816133>.

11. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis.* Dec 1992;166(6):1412-1415. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331254>.
12. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* Jun 26 2004;363(9427):2116-2121. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220032>.
13. Hu H, Jabs DA, Forman MS, et al. Comparison of cytomegalovirus (CMV) UL97 gene sequences in the blood and vitreous of patients with acquired immunodeficiency syndrome and CMV retinitis. *J Infect Dis.* Apr 1 2002;185(7):861-867. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920309>.
14. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Ricks MO, Cytomegalovirus R, Viral Resistance Research G. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis.* Aug 15 2005;192(4):640-649. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028133>.
15. Laine L, Bonacini M, Sattler F, Young T, Sherrod A. Cytomegalovirus and Candida esophagitis in patients with AIDS. *JAcquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(6):605-609. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316961>.
16. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med.* Jun 6 1996;334(23):1491-1497. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618603>.
17. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials.* May-Jun 2009;10(3):143-152. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632953>.
18. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med.* Apr 8 1999;340(14):1063-1070. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194235>.
19. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* Nov 15 2003;37(10):1365-1373. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583871>.
20. Studies of Ocular Complications of ARGTRACTG. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol.* Apr 2001;131(4):457-467. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292409>.
21. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med.* Jul 10 1997;337(2):83-90. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211677>.
22. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* Apr 11 2002;346(15):1119-1126. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948271>.
23. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia JA. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of ophthalmology.* Apr 2003;121(4):466-476. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12695243>.
24. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ophthalmology.* Jul 1994;101(7):1250-1261. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035989>.
25. Bowen EF, Wilson P, Cope A, et al. Cytomegalovirus retinitis in AIDS patients: influence of cytomegaloviral load on response to ganciclovir, time to recurrence and survival. *AIDS.* Nov 1996;10(13):1515-1520. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931786>.
26. Spector SA, Wong R, Hsia K, Pilcher M, Stempien MJ. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *The Journal of clinical investigation.* Jan 15 1998;101(2):497-502. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435323>.
27. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology.* Nov 2010;117(11):2152-2161 e2151-2152. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673591>.
28. Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* Apr 29 2005;19(7):735-738. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821403>.
29. Dubreuil-Lemaire ML, Gori A, Vittecoq D, et al. Lenograstim for the treatment of neutropenia in patients receiving ganciclovir for cytomegalovirus infection: a randomised, placebo-controlled trial in AIDS patients. *European journal of haematology.* Nov 2000;65(5):337-343. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092465>.

30. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. G-CSF 930101 Study Group. *AIDS*. Jan 1 1998;12(1):65-74. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456256>.
31. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. May 2000;129(5):634-639. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844056>.
32. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. Mar 1999;179(3):697-700. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952380>.
33. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. Jul 2000;130(1):49-56. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004259>.
34. Karavellas MP, Song M, Macdonald JC, Freeman WR. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. Jul 2000;130(1):57-64. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004260>.
35. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. Apr 2006;113(4):684-694. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581429>.
36. Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioglu OO, Freeman WR. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmology*. Feb 2007;114(2):334-339. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270681>.
37. Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM, et al. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000). *Am J Ophthalmol*. Jan 2008;145(1):12-22. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154751>.
38. Jabs DA, Wingard JR, de Bustros S, de Miranda P, Saral R, Santos GW. BW B759U for cytomegalovirus retinitis: intraocular drug penetration. *Archives of ophthalmology*. Oct 1986;104(10):1436-1437. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3021090>.
39. Kuppermann BD, Quiceno JI, Flores-Aguilar M, et al. Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: implications for therapy. *J Infect Dis*. Dec 1993;168(6):1506-1509. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8245536>.
40. Arevalo JF, Gonzalez C, Capparelli EV, et al. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*. Oct 1995;172(4):951-956. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7561215>.
41. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Archives of ophthalmology*. Jan 1996;114(1):23-33. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540847>.
42. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. *J Infect Dis*. Mar 1998;177(3):770-773. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9498461>.
43. Jabs DA, Enger C, Forman M, Dunn JP. Incidence of foscarnet resistance and cidofovir resistance in patients treated for cytomegalovirus retinitis. The Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. Sep 1998;42(9):2240-2244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9736542>.
44. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Mutations conferring ganciclovir resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*. Jan 15 2001;183(2):333-337. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11120934>.
45. Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jul 5 2000;97(14):8039-8044. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859361>.
46. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M, Hubbard L. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: 3. Culture results. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. *Am J Ophthalmol*. Oct 1998;126(4):543-549. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780099>.
47. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. Mutations conferring foscarnet resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*. Mar 1 2003;187(5):777-784. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12599051>.
48. Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Jabs DA, Cytomegalovirus R, Viral Resistance Study G. Change over time in incidence of ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2007;44(7):1001-1008. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342657>.

49. Chou S, Erice A, Jordan MC, et al. Analysis of the UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutations conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis.* Mar 1995;171(3):576-583. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7876604>.
50. Chou S, Guentzel S, Michels KR, Miner RC, Drew WL. Frequency of UL97 phosphotransferase mutations related to ganciclovir resistance in clinical cytomegalovirus isolates. *J Infect Dis.* Jul 1995;172(1):239-242. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7797920>.
51. Smith IL, Cherrington JM, Jiles RE, Fuller MD, Freeman WR, Spector SA. High-level resistance of cytomegalovirus to ganciclovir is associated with alterations in both the UL97 and DNA polymerase genes. *J Infect Dis.* Jul 1997;176(1):69-77. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207351>.
52. Chou S, Lurain NS, Thompson KD, Miner RC, Drew WL. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus. *J Infect Dis.* Jul 1 2003;188(1):32-39. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825168>.
53. Chou S, Van Wechel LC, Lichy HM, Marousek GI. Phenotyping of cytomegalovirus drug resistance mutations by using recombinant viruses incorporating a reporter gene. *Antimicrob Agents Chemother.* Jul 2005;49(7):2710-2715. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980340>.
54. Wolf DG, Smith IL, Lee DJ, Freeman WR, Flores-Aguilar M, Spector SA. Mutations in human cytomegalovirus UL97 gene confer clinical resistance to ganciclovir and can be detected directly in patient plasma. *The Journal of clinical investigation.* Jan 1995;95(1):257-263. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814623>.
55. Vitravene Study G. Randomized dose-comparison studies of intravitreal foscarnet for treatment of cytomegalovirus retinitis that has reactivated or is persistently active despite other therapies in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol.* Apr 2002;133(4):475-483. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11931781>.
56. Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Cytomegalovirus R, Viral Resistance Study G. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis.* Jun 15 2006;193(12):1728-1737. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703517>.
57. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus resistance to ganciclovir and clinical outcomes of patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* Jan 2003;135(1):26-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504693>.
58. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Cytomegalovirus R, Viral Resistance Research G. Mortality associated with resistant cytomegalovirus among patients with cytomegalovirus retinitis and AIDS. *Ophthalmology.* Jan 2010;117(1):128-132 e122. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818505>.
59. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) SoCoAF-GCRTR, design, and methods. AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Studies of ocular complications of AIDS Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 1. Rationale, design, and methods. AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Controlled clinical trials.* Feb 1992;13(1):22-39. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1315661>.
60. Taskintuna I, Rahhal FM, Rao NA, et al. Adverse events and autopsy findings after intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Ophthalmology.* Nov 1997;104(11):1827-1836; discussion 1836-1827. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9373113>.
61. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* Oct 2011;152(4):628-637 e621. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742304>.
62. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* Apr 1998;177(4):1080-1083. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9534987>.
63. Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology.* Jul 1998;105(7):1259-1264. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663231>.
64. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* May 1998;177(5):1182-1187. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593001>.
65. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA.* Nov 3 1999;282(17):1633-1637. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553789>.
66. Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* Dec 1998;126(6):817-822. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860006>.

67. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jan 5 2001;15(1):23-31. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11192865>.
68. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, et al. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials*. Jan-Feb 2006;7(1):1-9. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632459>.
69. Torriani FJ, Freeman WR, Macdonald JC, et al. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failures of potent antiretroviral therapy. *AIDS*. Jan 28 2000;14(2):173-180. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708288>.
70. Faqi AS, Klug A, Merker HJ, Chahoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short-term exposure. *Human & experimental toxicology*. Sep 1997;16(9):505-511. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306137>.
71. Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb WL, Jr., Brennan DC. Renal transplantation one week after conception. *Transplantation*. Dec 15 1995;60(11):1353-1354. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8525535>.
72. Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation*. Mar 15 1999;67(5):758-759. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096536>.
73. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Seminars in perinatology*. Feb 2007;31(1):10-18. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317422>.
74. Alvarez-McLeod A, Havlik J, Drew KE. Foscarnet treatment of genital infection due to acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in a pregnant patient with AIDS: case report. *Clin Infect Dis*. Oct 1999;29(4):937-938. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589917>.
75. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 2010;202(3):297 e291-298. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060091>.
76. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*. Oct 10 1986;256(14):1904-1908. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3020264>.
77. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. Jul 8 1999;341(2):77-84. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395631>.
78. Quinn TC, Piot P, McCormick JB, et al. Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa. The potential role of infectious agents as cofactors in human immunodeficiency virus infection. *JAMA*. May 15 1987;257(19):2617-2621. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3494857>.
79. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. Feb 1998;132(2):285-290. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506642>.
80. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol*. May 1988;158(5):1189-1195. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2835906>.
81. Duryea EL, Sanchez PJ, Sheffield JS, et al. Maternal human immunodeficiency virus infection and congenital transmission of cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J*. Oct 2010;29(10):915-918. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431424>.
82. Guibert G, Warszawski J, Le Chenadec J, et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. Jun 1 2009;48(11):1516-1525. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19388872>.
83. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol*. Feb 2006;35(2):226-231. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386462>.
84. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1996;175(3 Pt 1):661-667. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828431>.
85. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Oct 2008;140(2):212-217. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584937>.

86. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Jun 10 2003;108(2):137-141. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781400>.
87. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating G. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* Sep 29 2005;353(13):1350-1362. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192480>.
88. Nigro G, Torre RL, Pentimalli H, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn.* Jun 2008;28(6):512-517. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509871>.

PROEKT



## **Захворювання, збудником якого є вірус простого герпесу**

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### **Епідеміологічні характеристики**

Інфекції, збудниками яких є вірус простого герпесу людини (human herpes simplex virus) типу 1 (ВГЛ-1) та типу 2 (ВГЛ-2), спостерігається часто, згідно із даними серологічного скринінгу, ВГЛ-1 виявлений приблизно у 60% дорослих мешканців Сполучених Штатів, а ВГЛ-2 – у 17% осіб віком  $\geq 12$  (1). Дані серологічного скринінгу свідчать про те, що приблизно 70% ВІЛ-інфікованих пацієнтів є носіями ВГЛ-2, а 95% - ВГЛ-1 або ВГЛ-2 (2). У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів герпетичні інфекції не проявляються клінічно. Проте, не зважаючи на клінічну важкість інфекції, ураження слизових оболонок спостерігаються часто, в такомуразі можлива передача інфекції. ВГЛ-2 інфекція збільшує ризик передачі ВІЛ у два-три рази, реактивація ВГЛ-2 призводить до зростання вмісту ВІЛ РНК в крові та секреті статевих органів у пацієнтів із поєднаною інфекцією.

### **Клінічні прояви**

Найчастішою маніфестацією ВГЛ-1 інфекції є ураження шкіри навколо рота (герпетична лихоманка). Класичними маніфестаціями є продромальний синдром, характерне відчуття на ураженій ділянці, що передуює появі папул, які в подальшому перетворюються на пухирці, виразки та покриваються струпом. За відсутності лікування захворювання триває 5–10 днів. Рецидиви можливі від 1 до 12 разів на рік, їм сприяє сонячне опромінення або фізіологічний стрес.

Генітальний герпес є найчастішим проявом ВГЛ-2 інфекції. Типовими є висипи на слизових оболонках або шкірі в формі пухирців, із подальшим перетворенням на виразки та струпи. Виразкові ураження, як правило, є єдиною стадією на слизових оболонках, тимчасом на шкірі (тілі статевого члена, стегнах, лобку) часто спостерігаються пухирці. Можливими локальними симптомами є продромальний синдром, біль та свербіж. Ураження слизових оболонок інколи супроводжується дизурією та вагінальними виділеннями або виділеннями із сечовипускного каналу. Лімфаденопатія пахових вузлів часто спостерігається при генітальному герпесі, зокрема, при первинній інфекції (3). Такі класичні прояви спостерігаються у незначній кількості пацієнтів, у більшості пацієнтів із генітальним герпесом спостерігаються незначні та атипові ураження, які часто не помічають і не звертаються до лікаря, отже, лікарське обстеження не проводиться і діагноз не встановлюється. У пацієнтів із значним виснаженням імунної системи можливі глибокі виразки, які не загоюються. Такі ураження найчастіше спостерігаються у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин)  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, та частіше асоціюються із ацикловір-резистентним ВГЛ (4).

Епізоди генітального захворювання, асоційованого із ВГЛ-1 та ВГЛ-2, не відрізняються, але рецидиви та контагіозна стадія рідкісніші, ніж при генітальній інфекції, збудником якої є ВГЛ-2.

Герпетичні інфекції без ураження слизових оболонок, як-от кератит, енцефаліт, гепатит, асоційовані із ВГЛ, та герпетичний панарицій, за проявами та маніфестаціями подібні до таких у не інфікованих ВІЛ пацієнтів; дисеміновані герпетичні інфекції є рідкісними, навіть у пацієнтів із важким імунодефіцитом. Маніфестацією герпетичного ретиніту є гострий некроз сітківки, наслідком якого може бути швидка втрата зору.

### **Діагностика**

Враховуючи неможливість точної діагностики герпетичних уражень слизових оболонок методами лікарського обстеження, зокрема у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, при підозрі необхідна

лабораторна діагностика (5). Посів, виявлення ДНК ВГЛ методом полімеразної ланцюгової реакції, та виявлення антигенів ВГЛ – доступні методи для діагностики за наявності уражень слизових оболонок та шкіри. Метод полімеразної ланцюгової реакції є найбільш чутливим методом. Визначення типу вірусу, виявленого в зразках виділень із генітальних уражень, необхідне з огляду на прогностичну важливість – рецидиви ВГЛ-1 інфекції в зоні статевих органів рідкісніші, ніж ВГЛ-2 інфекції. Існують комерційно доступні методи специфічного серологічного аналізу для визначення типу вірусу, виявленого у пацієнтів із безсимптомним захворюванням або із атипovими ураженнями. Враховуючи низьку чутливість та специфічність клінічної діагностики, значні взаємодії між ВІЛ та ВГЛ-2, можливість ефективної терапії ВГЛ-2 інфекцій, слід розглядати доцільність регулярного специфічного серологічного скринінгу, для виявлення ВГЛ-2 у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Вразі діагностування ВГЛ-2 пацієнтам слід надати інформацію стосовно ризику зараження статевих партнерів. Відповідні рекомендації подані у виданій в 2010 році Центрами із контролю та профілактики «Настанові із лікування захворювань, які передаються статевим шляхом» (5).

### **Запобігання зараженню**

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявляють ВГЛ-1 та ВГЛ-2 інфекцію. Однак дуже важливою є профілактика зараження герпесом неінфікованих пацієнтів. ВІЛ-інфікованим пацієнтам без ВГЛ-2 вірусу в сироватці крові слід просити своїх потенційних партнерів пройти специфічне серологічне дослідження до початку статевих контактів. Діагностика ВГЛ-2 у партнерів асоціюється із зниженням частоти випадків передачі ВГЛ-2 в гетеросексуальних парах (ВІ) (6). Постійне використання презервативів знижує частоту інфікування ВГЛ-2 чоловіків та жінок, слід заохочувати їхнє використання для запобігання передачі ВГЛ-2 та інших патогенних мікроорганізмів, які передаються статевим шляхом (АІ) (7, 8). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати статевих контактів із партнером в період наявності герпетичних висипів (генітальних або в зоні рота) (АІ). Втім слід пам'ятати, що зараження герпесом переважно відбувається в період безсимптомного вірусовиділення.

Проведення супресивної протівірусної терапії (, наприклад, приймання валацикловіру по 500 мг один раз на добу) пацієнтам із генітальним герпесом забезпечує зниження частоти випадків передачі чутливим до ВГЛ-2 партнерам іншої статі на 50% (9); ефективність такої методики для зниження частоти зараження ВГЛ-2 ВІЛ-інфікованих пацієнтів не досліджувалась.

### **Профілактика захворювання**

Профілактична терапія із застосуванням протівірусних засобів для запобігання герпетичній інфекції, **не рекомендована** (ВІІ). Режим дозування, тривалість, час призначення та ефективність протівірусної профілактики, після відомої або підозрюваної експозиції ВГЛ, не визначені. Вакцин для запобігання ВГЛ інфекції немає.

### **Лікування захворювання**

Пацієнтам із герпетичними інфекціями призначають епізодичну терапію за наявності симптоматичних висипів, або постійну супресивну терапію для запобігання рецидивам. План лікування генітальної ВГЛ-2 інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід розробляти з огляду на ряд чинників, як-от частота та важкість рецидивів герпетичних інфекцій, ризик зараження чутливих до ВГЛ-2 партнерів, та можливість взаємодії ВІЛ та ВГЛ-2, наслідком якої є ризик збільшення ВІЛ навантаження в плазмі крові та виділеннях із статевих органів. Епізодичне лікування при рецидиві не впливає на перебіг генітальної ВГЛ-2 інфекції та не знижує ризик зараження ВГЛ-2 статевих партнерів, що є головними небезпеками для пацієнтів із генітальним герпесом.

За ураження шкіри навколо рота застосовується валацикловір, фамцикловір або ацикловір,

протягом 5–10 днів (AIII). Найкраща відповідь при важких герпетичних ураженнях слизових оболонок та шкіри спостерігається за внутрішньовенного (в/в) введення ацикловіру на початковому етапі (AIII) (4, 10). Пацієнтів можна переводити на противірусні препарати для перорального прийому після початку загоєння уражень. Терапію слід продовжувати до остаточного загоєння ушкодження. При епізодах генітального герпесу слід призначати валацикловір, фамцикловір або ацикловір для перорального прийому на період 5–14 днів (AI). Дисеміновані герпетичні захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігаються рідко, хоча можливий ВГЛ-асоційований некротизуючий ретиніт, який важко відрізнити від ретиніту, асоційованого із VZV інфекцією.

### ***Особливості початку АРТ***

Здебільшого герпетичні висипи навколо рота не повинні впливати на рішення стосовно початку проведення антиретровірусної терапії (АРТ). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ, та у яких відбувається відновлення імунної системи, часто спостерігається зниження частоти та важкості клінічних епізодів генітального герпесу. Проте відновлення імунної системи не забезпечує зниження частоти зараження генітальним герпесом (11). Хронічний герпес шкіри або слизових оболонок, рефрактерний до лікування, а також вісцеральне або дисеміноване герпетичне захворювання (які є нечастими) є показаннями для прискорення початку АРТ (СIII).

### ***Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема запального синдрому відновлення імунної системи СВІС)***

Отримання ацикловіру, валацикловіру та фамцикловіру може інколи асоціюватись із нудотою або головним болем. При проведенні епізодичної або супресивної терапії моніторинг лабораторних показників не потрібний, крім випадків наявності важкої ниркової недостатності. При призначенні пацієнту ацикловіру для в/в введення у високій дозі, рекомендований моніторинг ниркових функцій та відповідне коригування дози на початку терапії та один–два рази на тиждень упродовж терапії. Є підтвердження випадків тромботичної тромбоцитопенічної пурпури/гемолітичного уремічного синдрому у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при прийманні ними ацикловіру високою дозою (8 г/добу), але не за приймання стандартними дозами, рекомендованими для лікування в зв'язку із герпетичною інфекцією (12).

Атипові та інколи рефрактерні до лікування ураження шкіри та слизових оболонок подеколи спостерігаються після початку АРТ, та, ймовірно, зумовлені СВІС (13).

### ***Заходи вразі невдачі терапії***

Невдачу терапії внаслідок резистентності до протигерпетичних препаратів слід підозрювати, якщо ураження не починають загоюватись через 7–10 днів після початку терапії. При підозрі на ацикловір-резистентний вірус герпесу у пацієнтів із імунодефіцитом слід проводити посів для виявлення вірусу, а також перевірку чутливості ізолюваної культури для підтвердження резистентності (AII) (14). Фенотипічне тестування вірусних ізолятів є «золотим стандартом» для оцінки резистентності вірусу герпесу; методи генотипування наразі розробляються.

Вразі ацикловір-резистентного вірусу герпесу перевагу слід надавати фоскарнету для в/в введення (AI) (15, 16). Можливою альтернативою є цидофовір для в/в введення. Засоби для місцевого застосування, як-от тріфлуридин, цидофовір та іміквімод, також успішно використовувались для лікування уражень на зовнішніх поверхнях, хоча потрібне триваліше застосування, упродовж від 21 до 28 днів або більше (СIII).

***Коментар робочої групи:*** в Україні станом на 01.02.2016р. фоскарнет, цидофовір і тріфлуридин не зареєстровані як лікарські засоби.

## **Профілактика рецидиву**

Супресивна терапія із застосуванням ацикловіру, валацикловіру або фамцикловіру для перорального приймання є ефективною для запобігання рецидивам, їй слід надавати перевагу в разі важких рецидивів герпетичної інфекції та для зниження частоти рецидивів (AI) (5, 17). Проведення супресивної протигерпетичної терапії ВІЛ-інфікованим пацієнтам також забезпечує зниження вмісту ВІЛ у плазмі крові, анальному та генітальному секреті, а також ризик прогресування ВІЛ (18). Така терапія не знижує ризик зараження ВІЛ статевих партнерів (19). Супресивну терапію в зв'язку із герпесом, як правило, слід проводити постійно, незалежно від вмісту CD4 клітин.

Проведення постійної супресивної терапії (якщо порівнювати із епізодичною терапією) асоціюється із зниженням ризику ацикловір-резистентного вірусу герпесу у реципієнтів гематопоетичних стовбурових клітин (20); дані стосовно результатів проведення такої терапії ВІЛ-інфікованим пацієнтам відсутні.

## **Особливі рекомендації під час вагітності**

Методи діагностики герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок у вагітних жінок такі ж, як у не вагітних жінок. Епізодична терапія першого епізоду герпетичного захворювання та подальших рецидивів можлива і під час вагітності. Під час вагітності зростає ризик вісцерального захворювання, інколи з летальним результатом. Найширшим є досвід застосування ацикловіру під час вагітності, використання цього протівірусного засобу видається безпечним (AIII) (21). Також відомі випадки застосування валацикловіру та фамцикловіру під час вагітності, препарати є безпечними та добре переносяться пацієнтками (22). Застосування валацикловіру також можливе для лікування та супресивної терапії під час вагітності, зокрема з огляду на спрощений режим прийому (CIII).

Додатковою небезпекою герпесу під час вагітності є можливість зараження герпесом плода або новонародженого. Частота передачі ВГЛ-2 новонародженому від інфікованої вагітної жінки є низькою, крім випадків набуття генітального герпесу на пізніх етапах вагітності. Небажані наслідки для плода, проте, можуть бути дуже істотними. Головним фактором ризику передачі герпесу є вірусовиділення під час пологів. Рекомендований кесарів розтин для жінок із генітальним герпесом при наявності продромального синдрому або видимих генітальних висипів перед пологами (BII) (5). Призначення ацикловіру або валацикловіру на пізньому етапі вагітності запобігає спалахам генітального герпесу та знижує потребу в кесаревому розтині внаслідок рецидивного герпесу у жінок, не інфікованих ВІЛ (23) і, ймовірно, забезпечує таку ж дію у ВІЛ-інфікованих жінок. Вплив протівірусної терапії, при її проведенні на пізньому етапі вагітності, на частоту герпесу у новонароджених, невідомий. Проведення супресивної терапії із застосуванням валацикловіру або ацикловіру рекомендоване починаючи із 36 тижня вагітності жінкам із рецидивами генітального герпесу під час вагітності (BII) (24). Користь проведення супресивної терапії жінкам, лише інфікованим ВГЛ-2, але без генітальних висипів, відсутня. Генітальний герпес був фактором ризику внутрішньоутробної передачі ВІЛ від матері плоду лише до впровадження високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) (25). Чи сприяє герпес передачі ВІЛ плоду при проходженні жінкою ВААРТ, і чи забезпечує супресія герпесу ризик вертикальної передачі ВІЛ під час вагітності, при пологах або грудному вигодовуванні - невідомо.

**Коментар робочої групи:** *Скринінг не проводять (A). Обстеження за показаннями (типовий висип на зовнішніх статевих органах).*

*При первинному інфікуванні: лікування протівірусними препаратами не проводять (окрім випадків нагальних показань з боку матері). Якщо інфікування відбулося впродовж 1 місяця*

перед пологами – розродження шляхом операції кесарів ростин, якщо більше 1 місяця – пологи через природні пологові шляхи. Ізоляція породіллі не потрібна.

При рецидиві: лікування противірусними препаратами не проводять (окрім випадків нагальних показань з боку матері). При виникненні рецидиву за тиждень до пологів – кесарів ростин, якщо більше 7 днів – пологи через природні пологові шляхи (клінічний протокол “Перинатальні інфекції”).

### Рекомендації із лікування захворювань, збудником яких є вірус простого герпесу людини (ВГЛ)

#### Лікування уражень губ (тривалість: 5–10 днів)

- Валацикловір, по 1 г, п/о, двічі на добу (АІІ), або
- Фамцикловір, по 500 мг, п/о, двічі на добу (АІІ), або
- Ацикловір, по 400 мг, п/о, тричі на добу (АІІ)

#### Лікування перших епізодів або рецидивного генітального герпесу (тривалість: 5–14 днів)

- Валацикловір, по 1 г, п/о, двічі на добу (АІ), або
- Фамцикловір, по 500 мг, п/о, двічі на добу (АІ), або
- Ацикловір, по 400 мг, п/о, тричі на добу (АІ)

#### Лікування важких герпетичних інфекцій шкіри та слизових оболонок (АІІІ)

- На початковому етапі – ацикловір, по 5 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин
- Після початку загоєння переведення на пероральний прийом препарату, такою ж дозою
- Лікування слід продовжувати до повного загоєння уражень.

#### Вразі інфекцій шкіри та слизових оболонок, збудником яких є резистентний штам ВГЛ

Рекомендована терапія:

- Фоскарнет, по 80–120 мг/кг/добу, в/в, із розподілом на 2–3 введення, до клінічної відповіді (АІ)
- Потреба в мінімізації частоти рецидивів (АІ)

Альтернативна терапія (тривалість: 21–28 днів або більше, із урахуванням клінічної відповіді (СІІІ):

- Тріфлуридин, місцево, або
- Цидофовір, місцево, або
- Іміквімод, місцево, або
- Цидофовір, в/в

#### Примітка:

- Тріфлуридин та цидофовір у формі для місцевого застосування на ринку не представлені
- Можливе самостійне приготування продукту для зовнішнього застосування, із тріфлуридину( очні краплі) та цидофовіру (розчин для в/в введення).

**Скорочення:** ВГЛ = вірус простого герпесу; в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально.

### Літературні джерела

1. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. Aug 23 2006;296(8):964-973. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926356>.
2. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Apr 15 2004;35(5):435-445. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021308>.
3. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med*. Jun 1983;98(6):958-972. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6344712>.

4. Safrin S, Elbeik T, Phan L, et al. Correlation between response to acyclovir and foscarnet therapy and in vitro susceptibility result for isolates of herpes simplex virus from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* Jun 1994;38(6):1246-1250. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8092821>.
5. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* Dec 17 2010;59(RR-12):1-110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
6. Wald A, Krantz E, Selke S, Lairson E, Morrow RA, Zeh J. Knowledge of partners' genital herpes protects against herpes simplex virus type 2 acquisition. *J Infect Dis.* Jul 1 2006;194(1):42-52. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741881>.
7. Wald A, Langenberg AG, Krantz E, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med.* Nov 15 2005;143(10):707-713. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287791>.
8. Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL, et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. *Arch Intern Med.* Jul 13 2009;169(13):1233-1240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597073>.
9. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* Jan 1 2004;350(1):11-20. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702423>.
10. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, et al. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med.* Jul 20 1982;73(1A):229-235. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7048914>.
11. Posavad CM, Wald A, Kuntz S, et al. Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* Aug 15 2004;190(4):693-696. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272395>.
12. Bell WR, Chulay JD, Feinberg JE. Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204). *Medicine (Baltimore).* Sep 1997;76(5):369-380. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352739>.
13. Couppie P, Sarazin F, Clyti E, et al. Increased incidence of genital herpes after HAART initiation: a frequent presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients. *AIDS Patient CareSTDs.* Mar 2006;20(3):143-145. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548710>.
14. Balfour HH, Jr. Antiviral drugs. *N Engl J Med.* Apr 22 1999;340(16):1255-1268. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210711>.
15. Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* Aug 22 1991;325(8):551-555. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1649971>.
16. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* Nov 1 2004;39 Suppl 5:S248-257. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494896>.
17. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* Oct 1 2003;188(7):1009-1016. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513421>.
18. Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, et al. Daily acyclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* Mar 6 2010;375(9717):824-833. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153888>.
19. Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV- *N Engl J Med.* Feb 4 2010;362(5):427-439. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089951>.
20. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* Jul 15 2007;196(2):266-270. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570114>.
21. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology.* Apr 2004;70(4):201-207. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108247>.
22. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* Aug 25 2010;304(8):859-866. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736469>.
23. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* Dec 2003;102(6):1396-1403. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662233>.

24. Bulletins--Gynecology ACoP. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* Dec 2010;116(6):1492-1509. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099636>.
25. Chen KT, Segu M, Lumey LH, et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* Dec 2005;106(6):1341-1348. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319261>.

PROEKT

## Захворювання, збудником якого є VZV

(останні зміни внесені 8 липня 2013; документ переглянутий 8 липня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

У понад 95% дорослих (віком > 20 років), народжених у Сполучених Штатах, є імунітет до вірусу varicella-zoster, переважно, внаслідок первинної інфекції VZV, відомої як вітряна віспа. При реактивації латентної VZV-інфекції виникає оперізувальний лишай. Ризик розвитку оперізувального лишаю протягом життя становить від 15 до 20%, найбільшою частота захворювання є у пацієнтів похилого віку та у пацієнтів із імунodefіцитом. Частота оперізувального лишаю у ВІЛ-інфікованих дорослих є в понад 15 разів вищою проти неінфікованих осіб відповідного віку (1). Оперізувальний лишай у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можливий незалежно від вмісту клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин), але найбільшою частота є за вмісту CD4 клітин < 200 клітин/мкл (2-4). Доведено, що антиретровірусна терапія (АРТ) не знижує частоту оперізувального лишаю у дорослих: фактично, частота захворювання одразу після початку АРТ збільшується. Спостерігається зниження частоти оперізувального лишаю у дітей та підлітків після початку АРТ, втім дуже важко відрізнити ефект АРТ від ефекту вакцинації (5, 6).

### Клінічні прояви

При вітряній віспі найчастіше спостерігається централізований розподіл висипів, перші ураження з'являються на голові, потім – на тулубі, і насамкінець – на кінцівках, спочатку спостерігаються плями, вони перетворюються на папули, пухирі, пустули, а потім підсихають. Захворювання характеризується швидким поширенням висипу протягом перших 8–12 годин, із подальшою появою нових висипів, та одночасними висипами різних стадій розвитку. Нові пухирці з'являються протягом 2–4 днів, захворювання супроводжується свербіжем, головним болем, нездужанням та анорексією (7). Первинна інфекція викликає істотну захворюваність у ВІЛ-інфікованих підлітків та дорослих. Вісцеральна дисемінація, зокрема VZV-асоційований пневмоніт, добре досліджені (7). Оскільки у більшості ВІЛ-інфікованих дорослих у Сполучених Штатах є антитіла до VZV, первинна інфекція в цій популяції спостерігається нечасто.

Маніфестаціями оперізувального лишаю є болісні шкірні висипи з дерматомним типом розподілу, появи висипів часто передують продромальний біль. Найчастіша локалізація-на ділянках уздовж грудних нервів (40–50%), рідше – черепних (20–25%), шийного (15–20%), поперекового (15%) та сакрального нервів (5%). Шкірні прояви – поява еритематозних макулопапулярних висипів, із подальшою появою прозорих пухирців, що супроводжується болем (подеколи сильним). Утворення нових пухирців, як правило, триває від 3-х до 5-ти днів, надалі утворюються пустули, які потім підсихають. Струп зберігається протягом 2–3 тижнів. У 20–30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається один або більше епізодів оперізувального лишаю, із ураженням тих самих або інших ділянок. Ймовірність рецидиву оперізувального лишаю протягом 1 року після першого епізоду становить приблизно 10% (3, 8). Приблизно у 10–15% ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається постгерпетична невралгія, як ускладнення оперізувального лишаю (3, 9).

Більшість ускладнень оперізувального лишаю у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема дисеміноване ураження, спостерігається у пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мкл (10). ЦНС є первинним органом-мішенню VZV у пацієнтів із супутньою ВІЛ інфекцією. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів можливі численні неврологічні синдроми, зумовлені VZV інфекцією, між ними васкуліт ЦНС, вогнищевий лейкоенцефаліт, вентрикуліт, мієліт та мієлорадикуліт, неврит очного нерва, параліч черепного нерва, вогнищеві ураження стовбурової частини головного мозку та асептичний менінгіт.



Гострий некроз сітківки (ARN) та прогресуючий зовнішній некроз сітківки (PORN) – прояви некротизуючої ретинопатії, викликані VZV. Хоча ARN можливий як у імунокомпетентних осіб, так і пацієнтів із імунодефіцитом, PORN спостерігається, майже виключно, лише у пацієнтів, хворих на СНІД із вмістом CD4 клітин < 100 клітин/мкл (11). На відміну від ARN, PORN характеризується мінімальним запаленням тканинної рідини скловидного тіла, відсутністю васкуліту сітківки та множинними дискретними периферичними ураженнями зовнішнього шару сітківки (12). Ураження при PORN швидко зливаються, внаслідок чого розвивається некроз по всій товщі сітківки із подальшим відшаруванням сітківки (13). Як ARN, так і PORN асоціюються із високою частотою втрати зору.

### **Діагностика**

Вітряна віспа та оперізувальний лишай мають характерні прояви, що забезпечує можливість клінічної діагностики. Можливий також і ретроспективний діагноз вітряної віспи, шляхом виявлення сероконвенсії. У пацієнтів із імунодефіцитом можливі атипові прояви, вітряну віспу може бути важко відрізнити від дисемінованого оперізувального лишая (на відміну від оперізувального лишая із дерматомним типом розподілу); корисною є інформація про попереднє захворювання вітряною віспою або епізод оперізувального лишая, виявлення висипів із дерматомним типом розподілу, та серологічний аналіз на VZV, для виявлення попередньої VZV інфекції. При наявності атипових уражень або неможливості встановлення певного діагностування VZV на підставі аналізу зразків рідини із елементів, необхідне отримання змивів зі свіжих уражень або біоптату для отримання культури вірусу, прямого флуоресцентного тесту для виявлення антигенів, або полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Зразки струпів також придатні для аналізу методом ПЛР. Аналіз зразків методом ПЛР є найбільш чутливим та специфічним методом для діагностики VZV-інфекції. Гістологічне дослідження та ПЛР (зразків крові або рідини, наприклад, цереброспінальної рідини або рідини скловидного тіла) сприяє діагностиці VZV-інфекції внутрішніх органів (як-от пневмоніт, енцефаліт, ретиніт) (14). Регулярний серологічний скринінг для виявлення серологічного статусу VZV ВІЛ-інфікованих пацієнтів не рекомендований.

### **Запобігання зараженню**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, чутливим до VZV (тобто, пацієнтам, які не хворіли на вітряну віспу, не мають антитіл до VZV, і яким не проводилась вакцинація) слід уникати контактів із особами, хворими на вітряну віспу або оперізувальний лишай (АІІ).

Членам родини ВІЛ-інфікованих пацієнтів без імунітету до вірусу, мають за відсутності у них такого імунітету, слід проводити вакцинацію для запобігання інфікуванню та зараженню ВІЛ-інфікованих пацієнтів, чутливих до VZV дикого типу (ВІІІ).

### **Профілактика захворювання**

Довготривала профілактика із застосуванням противірусних засобів для запобігання захворюванню не рекомендоване (АІІІ). ВІЛ-інфікованим пацієнтам, чутливим до VZV, рекомендована профілактика після підтвердженої або підозрюваної експозиції VZV.

### **Вакцинація для запобігання первинній інфекції**

Доведено, що застосування живих ослаблених вакцин є безпечним, забезпечує імуногенну дію при введенні ВІЛ-інфікованим дітям із відносно збереженими функціями імунної системи (відсотковий вміст CD4 клітин  $\geq 15\%$ ) (15–18), отже, рекомендоване дітям (АІ) (19). Вакцинація ВІЛ-серопозитивних дітей також знижує ризик подальшого розвитку оперізувального лишая (6, 18). Дослідження результатів вакцинації ВІЛ-інфікованих підлітків та дорослих не проводились, але вакцинація (двічі, з інтервалом 3 місяці) може бути доцільною ВІЛ-серопозитивним/VZV-серонегативним особам віком  $\geq 8$  років із вмістом CD4 клітин  $\geq 200$

клітин/мкл (СІІ) (20). Вразі розвитку захворювання внаслідок введення вакцини (рідкісне явище) рекомендоване застосування ацикловіру (АІІ). Введення вакцини ВІІ-інфікованим пацієнтам із більшим виснаженням імунної системи (вміст CD4 клітин < 200 клітин/мкл) не рекомендоване (АІІ). Враховуючи велику кількість VZV-серопозитивних дорослих пацієнтів, введення вакцини цій популяції потрібне нечасто. Уразі застосування імуноглобулінів проти varicella-zoster (VariZIG™), вакцинація проти вітряної віспи рекомендована принаймні через 5 місяців (СІІ) (21). Якщо після експозиції пацієнт отримував ацикловір, перед вакцинацією потрібен щонайменше 3-денний інтервал (СІІ).

### ***Профілактика після експозиції для запобігання первинній інфекції***

Після тісного контакту із хворим з активним захворюванням на вітряну віспу або оперізувальний лишай, ВІІ-інфікованим підлітком та дорослим, чутливим до VZV, потрібне якнайшвидше введення VariZIG, не пізніше, ніж через 10 днів після експозиції (АІІ) (22). Ризик зараження VZV є більшим у разі контакту із особою, хворою на вітряну віспу, а не на локалізований оперізувальний лишай. В Сполучених Штатах отримання VariZIG можливе лише в межах застосування досліджуваних лікарських засобів (IND), для отримання засобу слід звернутись до FFF Enterprises (Temecula, CA), номер телефону - (800) 843-7477. Тривалість захисту становить принаймні 3 тижні. Пацієнти, які щомісячно внутрішньовенно отримують імуноглобуліни високою дозою (IVIg > 400 мг/кг), ймовірно, захищені та не потребують введення VariZIG, якщо остання доза IVIG була введена менш, ніж за 3 тижні до експозиції. Короткотривалий курс ацикловіру або валацикловіру, починаючи з 7–10-го дня після експозиції, може бути доцільним для запобігання захворюванню на вітряну віспу у чутливих ВІІ-інфікованих підлітків та дорослих, однак результати такої терапії в цій популяції не досліджувались (ВІІ). Продемонстровано, що вакцинація після експозиції чутливих до VZV імунокомпетентних дітей зменшує ризик захворювання на вітряну віспу, і є ефективнішою за запобіжну терапію із застосуванням противірусних препаратів; ефективність вакцинації після експозиції підлітків та дорослих не визначена.

### **Лікування захворювання**

#### ***Вітряна віспа***

Контрольовані проспективні дослідження противірусної терапії ВІІ-інфікованих пацієнтів у зв'язку із вітряною віспою не проводились. При неускладненому захворюванні рекомендоване застосування валацикловіру (по 1 г, п/о, тричі на добу) або фамцикловіру (по 500 мг, п/о, тричі на добу) протягом 5–7 днів (АІІ). Альтернативою є пероральне застосування ацикловіру (по 20 мг/кг маси тіла, до максимальної дози 800 мг, 5 разів на добу) (ВІІ). Внутрішньовенне (в/в) введення ацикловіру протягом 7–10 днів рекомендоване як початкове лікування ВІІ-інфікованих пацієнтів із важкою вітряною віспою (АІІ) (7, 24, 25). За відсутності вісцерального ураження VZV можливе переведення на пероральну противірусну терапію після зниження лихоманки (ВІІ) (26).

#### ***Оперізувальний лишай***

Противірусну терапію слід призначати усім ВІІ-серопозитивним пацієнтам із діагностованим оперізувальним лишаєм не пізніше ніж через 1 тиждень після появи висипу (або в будь-який час до підсихання усіх висипів). Рекомендованою терапією ВІІ-інфікованих пацієнтів в зв'язку із гострим локалізованим оперізувальним лишаєм з шкірними висипами з дерматомним типом розподілу є пероральний прийом валацикловіру (АІІ), фамцикловіру (АІІ) або ацикловіру (ВІІ) (у зазначених вище дозах), протягом 7–10 днів, при повільному загоєнні можлива триваліша терапія. Перевага надається валацикловіру або фамцикловіру завдяки удосконаленим фармакокінетичним властивостям та спрощеному режиму дозування. При поширеному ураженні шкіри або підозрі на ураження внутрішніх органів потрібне в/в введення

ацикловіру аж до клінічного покращення (АІІ) (27). Перехід з в/в ацикловіру на протівірусний засіб для перорального прийому (до завершення 10–14 денного курсу) є доцільним після припинення утворення нових шкірних уражень та зниження ознак та симптомів VZV-інфекції внутрішніх органів (ВІІ). Оскільки дані, які б свідчили про користь проведення допоміжної терапії із застосуванням кортикостероїдів в зв'язку із оперізувальним лишаєм для пацієнтів цієї популяції обмежені, така терапія не рекомендована (АІІІ). Оптимізація АРТ рекомендована усім пацієнтам із VZV-асоційованими захворюваннями, які погано лікуються (як-от ретиніт, енцефаліт) (АІІІ).

Оптимальна протівірусна терапія PORN наразі не визначена (28–30). Результати внутрішньовенного введення ацикловіру або ганцикловіру в формі монотерапії є незадовільними. Кращі результати отримали при внутрішньовенному введенні ганцикловіру (або комбінації ганцикловіру та фоскарнету) та ін'єкціях протівірусних засобів в скловидне тіло (29). Специфічне лікування повинне включати системну терапію, із застосуванням принаймні одного засобу для внутрішньовенного введення (ацикловір, ганцикловір, фоскарнет або цидофовір), а також ін'єкцій у скловидне тіло принаймні одного із протівірусних засобів (ганцикловір або фоскарнет) (АІІІ) (31, 32). Схеми лікування в зв'язку із PORN, рекомендовані окремими спеціалістами, включають комбінацію ганцикловіру та/або фоскарнету + ін'єкції в скловидне тіло ганцикловіру та/або фоскарнету (АІІІ). Прогноз збереження зору в ураженому оці є несприятливим попри агресивну протівірусну терапію. Також рекомендована оптимізація АРТ ВІІ-інфікованим пацієнтам із PORN (АІІІ) (32). Є поодинокі підтвердження успішної терапії в зв'язку із PORN із застосуванням цидофовіру для в/в введення. Ін'єкції цидофовіру в скловидне тіло не рекомендовані, оскільки такі ін'єкції можуть асоціюватись із зниженням внутрішньоочного тиску та іншими побічними явищами. Очні імпланти ганцикловіру, раніше рекомендовані окремими експертами, наразі вже не випускаються.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні фоскарнет, цидофовір не зареєстровані як лікарські засоби.

Відповідь на протівірусну терапію при АРН спостерігається частіше, ніж при PORN. Одним із рекомендованих видів терапії є в/в введення ацикловіру у високій дозі (10–15 мг/кг, через кожні 8 годин, протягом 10–14 днів), із подальшим тривалим пероральним застосуванням валацикловіру (по 1 г, тричі на добу, протягом 6 тижнів) (АІІІ). Чимало експертів радять включати також 1–2 ін'єкції ганцикловіру в скловидне тіло в курс початкової індукційної терапії (ВІІІ). Наполегливо рекомендована участь досвідченого офтальмолога в лікуванні пацієнтів із VZV-асоційованим ретинітом (АІІІ).

### **Особливості початку АРТ**

Однократний неускладнений епізод оперізувального лишаю у ВІІ-інфікованих пацієнтів не є показанням ані для початку, ані для відтермінування АРТ. Призначення АРТ рекомендоване пацієнтам із множинними рецидивами оперізувального лишаю або ускладненим VZV-асоційованим захворюванням (як-от PORN, енцефаліт) (АІІІ).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Рекомендації стосовно моніторингу та побічних реакцій на антигерпесвірусні засоби подані в попередніх розділах, присвячених інфекціям, асоційованим із простим вірусом герпесу та цитомегаловірусом.

Відновлення імунної системи після початку АРТ, вочевидь, асоціюється із зростанням частоти реактивації VZV (33–36). Дані спостережень свідчать, що ризик оперізувального лишаю зростає в 2–4 рази в період 4–16 тижнів після початку АРТ. Клінічні прояви та перебіг захворювання в умовах відновлення імунної системи не відрізняються від таких у інших ВІІ-інфікованих пацієнтів, лікування слід здійснювати тими ж методами.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Невдача лікування, спричинена резистентністю VZV до ацикловіру (або подібних засобів), спостерігається рідко, але її слід підозрювати, якщо клінічні показники не покращуються через 10 днів після початку терапії, або якщо шкірні ураження мають нетиповий вигляд (наприклад, вкриті бородавками). Слід провести посів, при виявленні VZV потрібно перевірити чутливість, визначити чутливість або резистентність до противірусних засобів, а також доцільність альтернативної терапії. Пацієнтам із підозрюваною або доведеною резистентною до ацикловіру VZV-інфекцією рекомендоване в/в введення фоскарнету (АІІ) (37). Можливою альтернативою є в/в введення цидофовіру (АІІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Ефективність довготривалої противірусної профілактики, для запобігання рецидивам оперізувального лишая у ВІЛ-серопозитивних пацієнтів не визначена, широке проведення такої терапії не рекомендоване.

Ослаблені вакцини, для запобігання оперізувальному лишая, затверджені FDA для імунокомпетентних осіб віком  $\geq 50$  років, однак Консультативним комітетом із проблем вакцинації (ACIP) рекомендовані до застосування лише після 60 років. Введення вакцини VZV протипоказане пацієнтам із вмістом CD4 клітин  $< 200$  клітин/мкл.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

ВІЛ-інфікованим жінкам, чутливим до VZV, при перебуванні під час вагітності в тісному контакті із особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізувальний лишай, слід якнайшвидше вводити VarIZIG (протягом 10 днів) після експозиції (АІІІ). Якщо для профілактики після експозиції застосовувався ацикловір для перорального прийому, потрібна серологічна перевірка на VZV для визначення часу відміни препарату серопозитивним пацієнткам (СІІ). Вакцину вітряної віспи вагітним жінкам вводити не слід (АІІІ).

Інформація про специфічні ризики для ВІЛ-інфікованих жінок внаслідок вітряної віспи під час вагітності відсутня. Вразі вітряної віспи у серонегативних жінок ризик передачі VZV дитині, наслідком чого є уроджений синдром вітряної віспи, становить 0,4%, якщо захворювання спостерігається під час перших 12 тижнів вагітності, 2,2% - при захворюванні в період з 13 до 20 тижня, та дуже низьким при захворюванні після 20 тижня (38). Вразі вітряної віспи під час першої половини вагітності жінкам слід надавати інформацію щодо ризиків та пропонувати проведення ретельного ультразвукового обстеження, для виявлення уродженого синдрому вітряної віспи (38). Введення імуноглобуліну varicella-zoster рекомендоване, передусім, для запобігання ускладненням у матері; чи забезпечує воно користь та запобігання уродженому синдрому вітряної віспи - невідомо. Дітям, народженим жінками, у яких вітряна віспа спостерігалась в період за 5 днів до пологів до 2 днів після пологів, слід вводити VarIZIG, для зниження важкості та частоти випадків вітряної віспи у новонароджених, внаслідок вірусемії у матері (АІІІ).

Ацикловір або валацикловір для перорального застосування є найкращим методом лікування ВІЛ-інфікованих вагітних жінок вразі неускладненої вітряної віспи (ВІІІ). Вагітним жінкам із важким перебігом вітряної віспи або із ознаками та симптомами VZV-асоційованого пневмоніту потрібне в/в введення ацикловіру (по 10 мг/кг, через кожні 8 годин) в умовах стаціонару (АІІ).

Контрольовані дослідження результатів противірусної терапії в зв'язку із оперізувальним лишаєм під час вагітності не проводились. Для лікування неускладненого оперізувального лишая у ВІЛ-інфікованих жінок рекомендований ацикловір або валацикловір, перорально (ВІІІ). Вагітним жінкам не слід вводити вакцину Herpes zoster (АІІІ).

**Рекомендації щодо профілактики та лікування інфекцій, збудником яких є Varicella**

## Zoster Virus(VZV)

### Профілактика первинної інфекції VZV до експозиції

#### Показання:

- Дорослі та підлітки із вмістом CD4 клітин  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, яким не проводилась вакцинація, які не хворіли на вітряну віспу або оперізувальний лишай (діагноз встановлений лікарем або підтверджений результатами лабораторного дослідження) або особи без антитіл до VZV в сироватці крові (СШ).

**Примітка:** Широкий серологічний скринінг для виявлення VZV у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків не рекомендований.

#### Вакцинація:

- Первинна вакцинація, введення вакцини вітряної віспи (Varivax™), двічі (по 0,5 мл, підшкірно), із інтервалом 3 місяці (СШ).
- Якщо внаслідок вакцинації розвивається захворювання, рекомендоване застосування ацикловіру (АШ).
- Членам родини ВІЛ-інфікованих осіб, чутливих до VZV, які також є чутливими до VZV, необхідна вакцинація, для запобігання зараженню VZV ВІЛ-інфікованих осіб (ВШ).
- Якщо після експозиції пацієнту було введено VariZIG, введення вакцини вітряної віспи слід здійснювати не раніше ніж через 5 місяців (СШ).
- Якщо після експозиції пацієнт отримувал ацикловір, введення вакцини вітряної віспи слід здійснювати не раніше ніж через 5 місяців (СШ).

### Профілактика після експозиції:

#### Показання (АШ):

- Тісні контакти із особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізувальний лишай, та
- Чутливість до VZV (тобто, відсутність вакцинації, перенесеного захворювання або антитіл до VZV в сироватці крові).

#### Рекомендована профілактика:

- Введення VariZIG, по 125 міжнародних одиниць на 10 кг (максимум – 625 міжнародних одиниць), в/м, якнайшвидше, в період 10 днів після контакту із особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізувальний лишай (АШ).
- Отримання VariZIG можливе лише в межах застосування досліджуваних лікарських засобів (IND), для отримання засобу слід звернутись до FFF Enterprises, номер телефону (800) 843-7477.
- Якщо після експозиції пацієнту було введено VariZIG, введення вакцини вітряної віспи слід здійснювати не раніше ніж через 5 місяців (СШ).

**Примітка:** Пацієнти, які щомісячно отримували IVIG у високій дозі (тобто, > 400 мг/кг), ймовірно, захищені від інфікування VZV, їм не потрібне введення VariZIG, якщо остання доза IVIG була отримана менш ніж за 3 тижні до експозиції VZV.

#### Альтернативна профілактика (початок через 7- 10 днів після експозиції):

- Ацикловір, по 800 мг, п/о, 5 разів на добу, протягом 5–7 днів (ВШ), або
- Валацикловір, по 1 г, п/о, тричі на добу, протягом 5–7 днів (ВШ).

#### **Примітка:**

- Результати проведення ані запобіжної профілактики, ані вакцинації із застосуванням вакцини вітряної віспи після експозиції ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам **не досліджувались**.

- При прийманні пацієнтом ацикловіру або валацикловіру, вакцинацію із застосуванням вакцини вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 72 години після отримання останньої дози протівірусного препарату.

### **Лікування вітряної віспи**

#### Первинна інфекція Varicella (вітряна віспа)

##### Неускладнені випадки:

##### *Рекомендована терапія:*

- Валацикловір, по 1 г, п/о, тричі на добу (АІІ), або
- Фамцикловір, по 500 мг, п/о, тричі на добу (АІІ).

##### *Альтернативна терапія:*

- Ацикловір, по 800 мг, п/о, 5 разів на добу (ВІІ).

##### *Тривалість терапії:*

- 5–7 днів

##### Важкі або ускладнені випадки:

- Ацикловір, по 10–15 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин, протягом 7–10 днів (АІІІ).
- Можливе переведення на пероральний прийом фамцикловіру, валацикловіру або ацикловіру, за відсутності даних про ураження внутрішніх органів (ВІІІ).

#### Herpes Zoster (оперізувальний лишай)

##### Гостра форма, локалізовані шкірні висипи з дерматомним типом розподілу

##### *Рекомендована терапія:*

- Валацикловір, по 1000 мг, п/о, тричі на добу (АІІ), або
- Фамцикловір, по 500 мг, п/о, тричі на добу (АІІ).

##### *Альтернативна терапія:*

- Ацикловір, по 800 мг, п/о, 5 разів на добу (ВІІ).

##### *Тривалість терапії:*

- 7–10 днів, при повільному загоєнні можлива триваліша терапія.

##### Поширені шкірні висипи або ураження внутрішніх органів

- Ацикловір, по 10–15 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин до клінічного покращення (АІІ).
- Переведення на пероральну терапію (валацикловір, по 1 г, тричі на добу, фамцикловір, по 500 мг, тричі на добу, або ацикловір, по 800 мг, п/о, 5 разів на добу) – до завершення 10–14 денного курсу, після припинення появи нових уражень та зниження інтенсивності ознак та симптомів вісцеральної VZV-інфекції (ВІІІ).

#### PORN

- Наполегливо рекомендована участь в лікуванні досвідченого офтальмолога (АІІІ).
- Ганцикловір, по 5 мг/кг, та/або фоскарнет, по 90 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, + ганцикловір, розчин 2 мг/0,05 мл, та/або фоскарнет, розчин 1,2 мг/0,05 мл, ін'єкції в скловидне тіло, двічі на тиждень (АІІІ).
- Оптимізація режиму АРТ (АІІІ).
- Оптимальна тривалість терапії належним чином не визначена, при призначенні слід враховувати клінічну, вірусологічну та імунологічну відповідь, необхідна консультація із офтальмологом.

**Примітка:** ганцикловір у формі внутрішньоочних імплантатів наразі вже не випускається.

#### ARN

- Ацикловір, по 10–15 мг/кг, в/в через кожні 8 годин, протягом 10–14 днів, надалі –

валацикловір, по 1 г, п/о, тричі на добу, протягом 6 тижнів + ганцикловір, розчин 2 мг/0,05 мл, ін'єкції в скловидне тіло, двічі на тиждень, X 1–2 дози (АІІ).

- Наполегливо рекомендована участь у лікуванні досвідченого офтальмолога (АІІ).
- Оптимальна тривалість терапії належним чином не визначена, при призначенні слід враховувати клінічну, вірусологічну та імунологічну відповідь, необхідна консультація із офтальмологом.

**Скорочення:** ARN = гострий некроз сітківки; CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; IND = застосування досліджуваного нового лікарського засобу; в/в = внутрішньовенно; IVIG = імуноглобулін для внутрішньовенного введення; п/о = перорально; PORN = прогресуючий зовнішній некроз сітківки; п/ш = підшкірно; VariZIG = імуноглобулін varicella zoster; VZV–вірус varicella zoster.

### Літературні джерела

1. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* Nov 1992;166(5):1153-1156. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1308664>.
2. Engels EA, Rosenberg PS, Biggar RJ. Zoster incidence in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs and homosexual men, 1984-1997. District of Columbia Gay Cohort Study. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis.* Dec 1999;180(6):1784-1789. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558932>.
3. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Oct 1 2005;40(2):169-174. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186734>.
4. Vanhems P, Voisin L, Gayet-Ageron A, et al. The incidence of herpes zoster is less likely than other opportunistic infections to be reduced by highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Jan 1 2005;38(1):111-113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608535>.
5. Levin MJ, Anderson JP, Seage GR, 3rd, Williams PL. Short-term and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Feb 1 2009;50(2):182-191. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19131890>.
6. Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, Rutstein RM. Primary varicella and herpes zoster among HIV-infected children from 1989 to 2006. *Pediatrics.* Jan 2008;121(1):e150-156. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086820>.
7. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, Graves SJ, Malone JL. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J.* Jan 1994;87(1):74-76. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284723>.
8. Gnann JW, Jr., Crumpacker CS, Lalezari JP, et al. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized, controlled clinical trial. Collaborative Antiviral Study Group/AIDS Clinical Trials Group, Herpes Zoster Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* May 1998;42(5):1139-1145. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593141>.
9. Harrison RA, Soong S, Weiss HL, Gnann JW, Jr., Whitley RJ. A mixed model for factors predictive of pain in AIDS patients with herpes zoster. *J Pain Symptom Manage.* Jun 1999;17(6):410-417. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388246>.
4. Veenstra J, van Praag RM, Krol A, et al. Complications of varicella zoster virus reactivation in HIV-infected homosexual men. *AIDS.* Apr 1996;10(4):393-399. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8728043>.
10. Engstrom RE, Jr., Holland GN, Margolis TP, et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology.* Sep 1994;101(9):1488-1502. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090452>.
11. Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA, et al. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis: a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis.* Jan 1998;26(1):34-45; discussion 46-37. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455507>.

12. Yin PD, Kurup SK, Fischer SH, et al. Progressive outer retinal necrosis in the era of highly active antiretroviral therapy: successful management with intravitreal injections and monitoring with quantitative PCR. *J Clin Virol.* Mar 2007;38(3):254-259. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280866>.
13. Leung J, Harpaz R, Baughman AL, et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clin Infect Dis.* Jul 1 2010;51(1):23-32. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504232>.
14. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis.* Jul 15 2006;194(2):247-255. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16779732>.
15. Armenian SH, Han JY, Dunaway TM, Church JA. Safety and immunogenicity of live varicella virus vaccine in children with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* Apr 2006;25(4):368-370. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567993>.
16. Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H, et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS.* Nov 28 2006;20(18):2321-2329. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117018>.
17. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis.* Jun 15 2010;201(12):1806-1810. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441519>.
18. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* Jun 22 2007;56(RR-4):1-40. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17585291>.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med.* Jan 5 2010;152(1):36-39. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048270>.
20. Centers for Disease Control and Prevention. A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Mar 3 2006;55(8):209-210. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511443>.
21. Centers for Disease C, Prevention. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Mar 30 2012;61(12):212. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456121>.
22. American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 29 ed 2002. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children--a collaborative study. *J Pediatr.* Oct 1982;101(4):622-625. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6750068>.
23. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis.* Jan 2002;13(1):12-21. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118839>.
24. Carcao MD, Lau RC, Gupta A, Huerter H, Koren G, King SM. Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J.* Jul 1998;17(7):626-631. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686730>.
25. Balfour HH, Jr., Bean B, Laskin OL, et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* Jun 16 1983;308(24):1448-1453. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6343861>.
26. Scott IU, Luu KM, Davis JL. Intravitreal antivirals in the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome with progressive outer retinal necrosis. *Archives of ophthalmology.* Sep 2002;120(9):1219-1222. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215102>.
27. Moorthy RS, Weinberg DV, Teich SA, et al. Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *The British journal of ophthalmology.* Mar 1997;81(3):189-194. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135381>.
28. Austin RB. Progressive outer retinal necrosis syndrome: a comprehensive review of its clinical presentation, relationship to immune system status, and management. *Clin Eye Vis Care.* Dec 2000;12(3-4):119-129. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137426>.
29. Gore DM, Gore SK, Visser L. Progressive outer retinal necrosis: outcomes in the intravitreal era. *Archives of ophthalmology.* Jun 2012;130(6):700-706. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801826>.
30. Kim SJ, Equi R, Belair ML, Fine HF, Dunn JP. Long-term preservation of vision in progressive outer retinal necrosis treated with combination antiviral drugs and highly active antiretroviral therapy. *Ocular immunology and inflammation.* Nov-Dec 2007;15(6):425-427. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085485>.
31. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* Dec 1998;27(6):1510-1513. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868668>.
32. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med.* Jun 1 2001;110(8):605-609. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382367>.
33. Dunic I, Djurkovic-Djakovic O, Vesic S, Zerjav S, Jevtovic D. Herpes zoster as an immune restoration disease in AIDS patients during therapy including protease inhibitors. *Int J STD AIDS.* Jul 2005;16(7):475-478. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16004625>.



34. Espinosa E, Pena-Jimenez A, Ormsby CE, Vega-Barrientos R, Reyes-Teran G. Later onset of herpes zoster-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *HIV Med.* Aug 2009;10(7):454-457. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490175>.
35. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis.* Dec 1998;27(6):1525-1527. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868672>.
36. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *NEngl J Med.* Mar 31 1994;330(13):901-905. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114861>.

PROEKT

## **Захворювання, збудником яких є вірус герпесу людини 8 типу (ВГЛ 8 типу) (останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)**

### **Епідеміологічні характеристики**

Згідно із результатами серологічного скринінгу, антитіла до вірусу герпесу людини 8 типу (ВГЛ-8) є у 1–5% населення Сполучених Штатів. Вірус частіше виявляють у чоловіків із нетрадиційною сексуальною орієнтацією (20–77%), незалежно від наявності ВІЛ-інфекції, частота також є більшою в окремих середземноморських країнах (10–20%), а також в окремих країнах Африки, розташованих на південь від Сахари (30–80%) (2). За етіологією ВГЛ-8 асоціюється із усіма формами саркоми Капоші ( [КС], тобто, класичною, ендемічною, асоційованою із трансплантацією або асоційованою із захворюванням на СНІД), та деякими рідкісними новоутвореннями (як-от первинна ефузійна лімфома) та лімфопроліферативними порушеннями (мультифокальна хвороба Кастлемана). Точний патогенез не встановлений, хоча відомо, що сероконверсія ВГЛ-8 передуює появі таких пухлин (8). Для серопозитивних пацієнтів та пацієнтів із вірусемією ризик розвитку КС, якщо порівнювати із серопозитивними чоловіками без наявності ВГЛ-8 в крові, збільшений приблизно дев'ятикратно (4). Вірусемія ВГЛ-8 майже завжди супроводжує симптоматичні епізоди мультифокальної хвороби Кастлемана (5).

До впровадження ефективної антриретровірусної терапії (АРТ) загальна частота випадків КС у хворих на СНІД досягала 30% (6). Частота випадків КС, яка збільшилась майже 10-кратно в Сполучених Штатах в період 1981–1987 років, поступово зменшується після 1987 року (7). Причини такого зменшення частоти випадків КС до широкого впровадження АРТ, ймовірно, множинні, між ними і смерть пацієнтів, хворих на СНІД пізньої стадії, тобто, пацієнтів, найбільш чутливих до КС, та частіше отримання ВІЛ-інфікованими пацієнтами противірусних препаратів, можливо, активних і щодо ВГЛ-8 (зидовудину - в зв'язку із ВІЛ, ганцикловіру, фоскарнету та цидофовіру - в зв'язку із ЦМВ-асоційованими захворюваннями) (8). Останню гіпотезу підтверджують дані спостережень, які свідчать, що у пацієнтів, які отримують ганцикловір або фоскарнет (але не ацикловір) частота випадків розвитку КС є меншою (9–12). Значно більше скорочення випадків КС спостерігається після 1996 року, невдовзі після початку впровадження АРТ із застосуванням інгібіторів протеази в Сполучених Штатах. Наразі частота випадків КС в Сполучених Штатах залишається приблизно втричі більшою, ніж до пандемії ВІЛ; слід зазначити, що частота випадків КС не знизилась в країнах Африки, розташованих на південь від Сахари, де впровадження АРТ збільшується, але є ще недостатнім (13). Випадки первинної ефузійної лімфоми та мультифокальної хвороби Кастлемана залишаються рідкісними (14).

КС та первинна ефузійна лімфома найчастіше спостерігаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із високим імунодефіцитом (вміст клітин CD4 Т-лімфоцитів [CD4 клітин] < 200 клітин/мкл), хоча вони можливі за будь-якого вмісту CD4 клітин. Мультифокальна хвороба Кастлемана також можлива за будь-якого вмісту CD4 клітин. Нещодавні повідомлення про випадки КС в Сполучених Штатах у пацієнтів із високим вмістом CD4 клітин (15, 16) свідчать, що спеціалістам, які опікуються пацієнтами із ВІЛ, слід вести ретельний моніторинг, для своєчасного виявлення клінічних маніфестацій КС у пацієнтів із групи ризику ВГЛ-8 інфекції, незалежно від вмісту CD4 клітин.

### **Клінічні прояви**

У більшості пацієнтів хронічні ВГЛ-8 інфекції мають безсимптомний перебіг (17). Зараження ВГЛ-8 імунокомпетентних дітей та реципієнтів трансплантатів асоціюється із первинним інфекційним синдромом, проявами якого є лихоманка, висипи, лімфаденопатія, недостатність функцій кісткового мозку та, інколи, швидке прогресування КС (18, 19). Клінічні прояви КС

широко варіюють, але у більшості пацієнтів спостерігаються безболісні затвердіння фіолетового кольору. Можливі ураження ротової порожнини та вісцеральна дисемінація, подеколи, без шкірних уражень. Маніфестаціями мультифокальної хвороби Кастлемана є генералізована аденопатія та лихоманка, захворювання може прогресувати до мультиорганної недостатності (14). Первинна ефузійна лімфома, як правило, характеризується випотами в порожнинах легенів, перикарда та черева; можливі також і пухлини, однак такі маніфестації рідкісніші.

### **Діагностика**

Діагностика КС, мультифокальної хвороби Кастлемана та первинної ефузійної лімфоми ґрунтується на визначенні цитологічних та імунологічних клітинних маркерів, а також результатів гістологічних досліджень. Регулярний скринінг для виявлення ВГЛ-8 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), або серологічний аналіз, для виявлення антитіл до ВГЛ-8, ВІЛ-інфікованим, пацієнтам не призначений. Роль визначення кількісного вмісту ВГЛ-8 в периферичній крові методом ПЛР для діагностики КС, мультифокальної хвороби Кастлемана та первинної ефузійної лімфоми не встановлена (5).

### **Запобігання зараженню**

Безсимптомна ВГЛ-8 інфекція часто асоціюється із виділенням ВГЛ-8 із слини та, інколи, із секрету статевих органів (1, 17, 20). Результатом виділення вірусу може бути зараження ВГЛ-8 неінфікованих партнерів через звички, пов'язані із контактами зі слиною або секретом статевих органів. Рекомендації щодо профілактики експозиції ВГЛ-8 відсутні; скринінг пацієнтів для виявлення серологічного статусу, а також рекомендації щодо зміни поведінки з огляду на зазначену інформацію, ймовірно, не мають високої ефективності, заходи не валідовані й **наразі не рекомендовані (СІІ)**.

### **Профілактика захворювання**

Всупереч свідченням, отриманим за результатами спостережень, які підтверджують користь анти-ВГЛ-8 терапії, для запобігання розвитку КС, токсичність сучасної анти-ВГЛ-8 терапії перевищує її потенційну користь (**ВІІ**). Оскільки найбільшим фактором ризику розвитку КС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є низький вміст CD4 клітин (21); ранній початок АРТ, ймовірно, є найбільш ефективним заходом для запобігання КС.

### **Лікування захворювання**

Хоча ганцикловір, фоскарнет та цидофовір характеризуються активністю *in vitro* до ВГЛ-8, однак обмежені дані досліджень свідчать, що застосування цих засобів може асоціюватись із уповільненням прогресування КС або із регресією уражень; необхідні масштабніші та детальніші дослідження, щоб визначити користь противірусної терапії при лікуванні захворювань, асоційованих із ВГЛ-8. Є підтвердження регресії КС при отриманні ганцикловіру або фоскарнету, хоча в одному дослідженні засвідчена відсутність ефективності цидофовіру (22).

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні фоскарнет, цидофовір не зареєстровані як лікарські засоби.

Призначення ганцикловіру, в/в. або валганцикловіру, перорально, можливе в терапії мультифокальної хвороби Кастлемана (**СІІ**). Згідно із одним повідомленням, тритижневий курс ганцикловіру, в/в, двічі на добу, або валганцикловіру, перорально, асоціюється із ремісією мультифокальної хвороби Кастлемана (23), а комбінація валганцикловіру та зидовудину, у високій дозі, протягом 7–21 дня, забезпечила тривалу клінічну ремісію захворювання (**СІІ**) (24). Рітуксімаб також є ефективною альтернативою противірусної терапії при лікуванні мультифокальної хвороби Кастлемана (**СІІ**) (25, 26), хоча у третини пацієнтів, які отримували

рітуксимаб, можливе пізніше загострення або розвиток КС (27, 28).

Хіміотерапія в комбінації із АРТ повинна призначатись пацієнтам із первинною ефузійною лімфомою або вісцеральною СК (АІ), а також, ймовірно, є корисною допоміжною терапією при дисемінованій шкірній КС (ВІІ). Окремі спеціалісти рекомендують застосування валганцикловіру як допоміжної терапії при лікуванні первинної ефузійної лімфоми, але доказові свідчення її користі відсутні (СІІІ) (29, 30).

Перелік детальних рекомендацій для лікування асоційованих із ВГЛ-8 злоякісних захворювань (зокрема проведення хіміотерапії та променевої терапії) не є метою цього документа. Методику лікування слід обирати разом із досвідченим спеціалістом (АІІІ).

### **Особливості початку АРТ**

Ранній початок АРТ, ймовірно, запобігає розвитку КС та первинної ефузійної лімфоми, хоча дослідження на підтвердження цієї гіпотези ще не проводились. АРТ, яка забезпечує пригнічення реплікації ВІІ, слід призначати усім ВІІ-інфікованим пацієнтам із КС, первинною ефузійною лімфомою або мультифокальною хворобою Кастлемана (АІІ), хоча порівняльні дані стосовно ефективності різних схем АРТ недостатні.

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Є підтвердження випадків запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) як ускладнення у ВГЛ-8 інфікованих пацієнтів, після початку АРТ.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

**КС:** В одному дослідженні початок КС або загострення попередньо стабільного захворювання було найчастішим синдромом СВІС у ВІІ-інфікованих пацієнтів в м.Сіетл (31). Натомість в Уганді більш ніж у половини пацієнтів із КС від низького до середнього ступеня важкості спостерігалось загострення після початку АРТ (32). Надійні прогностичні фактори КС-СВІС не ідентифіковані.

**Мультифокальна/Мультицентрична хвороба Кастлемана:** у малої кількості пацієнтів із ВІІ-асоційованою мультифокальною хворобою Кастлемана спостерігалась клінічна декомпенсація після початку АРТ (33, 34).

**Первинна ефузійна лімфома:** Відсутні дані стосовно частоти ускладнень первинної ефузійної лімфоми, асоційованих із початком АРТ.

Загалом зрозуміло, що відсутній належний опис частоти та прогностичних факторів ВГЛ-8 асоційованого СВІС, але відомо, що супресія реплікації ВІІ та відновлення імунної системи є ключовими компонентами терапії, тож відкладати початок АРТ не слід (АІІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Ефективна супресія реплікації ВІІ, завдяки АРТ, у ВІІ-інфікованих пацієнтів із КС може запобігти прогресуванню КС або утворенню нових вогнищ, а також, враховуючи, що КС є СНІД-індикаторним раковим захворюванням, АРТ призначена для застосування усім пацієнтам із активним КС (АІІ). Супресія реплікації ВІІ рекомендована також і пацієнтам із мультифокальною хворобою Кастлемана (АІІІ), та пацієнтам із злоякісними лімфопроліферативними захворюваннями (АІІІ).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Згідно із результатами серологічного скринінгу, частота ВГЛ-8 інфекції у ВІІ-інфікованих жінок під час вагітності варіює залежно від географічної зони та становить: в Нью-Йорку – від 1,7% у жінок, народжених в США, до 3,6% у жінок, народжених на Гаїті, та до 11,6% у жінок в інших 4 містах США (35). Вагітність, , не впливає на частоту випадків виявлення антитіл до ВГЛ-8, а також на вміст антитіл (36), хоча рівень ДНК ВГЛ-8 в периферичній крові

може зростати на пізньому етапі вагітності (37). Виявлення антитіл до ВГЛ-8 при серологічному дослідженні, не впливає на результат вагітності. Регулярний скринінг для виявлення ВГЛ-8, методом ПЛР, або серологічного дослідження не –призначені для застосування ВІЛ-інфікованим пацієнткам (АІІ). Протівірусна терапія в зв'язку із ВГЛ-8 інфекцією під час вагітності **не рекомендована(АІІ)**.

В моделях *in vitro* отримані підтвердження того, що бета-хоріонічний гонадотропін людини індукує регресію КС пухлин, однак наявні клінічні дані стосовно частоти та перебігу КС під час вагітності є суперечливими (38–41).

Внутрішньоутробне зараження плода ВГЛ-8 відбувається нечасто. Підтвердженнями вертикальної передачі під час вагітності або під час пологів є випадки КС у дитини невдовзі після народження (42, 43), зростання ризику зараження при більшому титрі антитіл у матері (та, теоретично, більшому вмісті ВГЛ-8 у матері) (44), та виявлення ДНК однакового штаму ВГЛ-8 методом ПЛР у зразках, отриманих при пологах у серопозитивної матері та її дитини (45). Дані свідчать про збільшену захворюваність в період перших 24 місяців життя ВІЛ-інфікованих дітей, народжених ВГЛ-8 серопозитивними матерями, якщо порівнювати із показниками для дітей, народжених ВГЛ-8 серонегативними матерями (42–44, 46–51), але в цих дослідженнях не були повністю враховані інші супутні чинники впливу на ВІЛ-інфікованих дітей. В більшості досліджень встановлена істотно більша частота випадків ВГЛ-8 серопозитивності у дітей, народжених матерями із наявністю антитіл до ВГЛ-8, порівняно із дітьми, народженими матерями, у яких не було антитіл до ВГЛ-8 (46–51).

**Рекомендації щодо лікування ВГЛ-8 асоційованих захворювань:саркоми Капоші (КС), первинної ефузійної лімфоми (ПЕЛ) та мультифокальної хвороби Кастлемана (МХД)**

**КС від низького до середнього ступеня важкості:**

- Початок або оптимізація АРТ (АІІ).

**КС пізньої стадії:**

- Хіміотерапія (призначається після консультації із спеціалістом) + АРТ (АІ).

**ПЕЛ:**

- Хіміотерапія (призначається після консультації із спеціалістом) + АРТ (АІ).
- Валганцикловір, перорально, або ганцикловір, в/в, в ролі допоміжної терапії (СІІ).

**МХД:**

*Рекомендована терапія (призначається після консультації із спеціалістом):*

- Валганцикловір, по 900 мг, п/о, двічі на добу (СІІ), протягом 3-х тижнів, *або*
- Ганцикловір, по 5 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, протягом 3-х тижнів, *або*
- Валганцикловір, по 900 мг, п/о, двічі на добу + зидовудин, по 600 мг, п/о, через кожні 6 годин, протягом 7–21 дня (СІІ).

*Альтернативна терапія в зв'язку із МХД:*

- Рітуксимаб, по 375 мг/м<sup>2</sup>, раз на тиждень, протягом 4–8 тижнів, як альтернатива або додаток до протівірусної терапії (СІІ).

**Інші рекомендації:**

- У пацієнтів, при отриманні рітуксимабу в зв'язку із МХД, можливе загострення або розвиток КС.

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; в/в = внутрішньовенно; КС = саркома Капоші; МХД = мультифокальна хвороба Кастлемана; ПЕЛ = первинна ефузійна лімфома; п/о =

перорально.

### Літературні джерела

1. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med*. Nov 92000;343(19):1369-1377. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070101>.
2. Dollard SC, Butler LM, Jones AMG, et al. Substantial regional differences in human herpesvirus 8 seroprevalence in sub-Saharan Africa: Insights on the origin of the “Kaposi's sarcoma belt”. *International Journal of Cancer*. 2010;127(10):2395-2401. Available at <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25235>.
3. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med*. Jul 25 1996;335(4):233-241. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8657239>.
4. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet*. Sep 28 1996;348(9031):858-861. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8826812>.
5. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castlemann disease in HIV-infected patients. *Blood*. Sep 15 2000;96(6):2069-2073. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979949>.
6. Beral V. The epidemiology of cancer in AIDS patients. *AIDS*. 1991;5 Suppl 2:S99-103. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845066>.
7. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst*. Aug 21 2002;94(16):1204-1210. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12189223>.
8. Casper C. Defining a role for antiviral drugs in the treatment of persons with HHV-8 infection. *Herpes: the journal of the IHMF*. Aug 2006;13(2):42-47. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895654>.
9. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. Apr 8 1999;340(14):1063-1070. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194235>.
10. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis*. Aug 1998;178(2):349-359. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697714>.
11. Mocroft A, Youle M, Gazzard B, Morcinek J, Halai R, Phillips AN. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS*. Sep 1996;10(10):1101-1105. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874626>.
12. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*. Jun 1996;173(6):1477-1480. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648224>.
13. Casper C. The increasing burden of HIV-associated malignancies in resource-limited regions. *Annual review of medicine*. 2011;62:157-170. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20868276>.
14. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *British journal of haematology*. Apr 2005;129(1):3-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15801951>.
15. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med*. Sep 27 2007;357(13):1352-1353. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17898112>.
16. Mani D, Neil N, Israel R, Aboulafia DM. A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm<sup>3</sup>. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. Sep-Oct 2009;8(5):279-285. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19721098>.
17. Casper C, Krantz E, Selke S, et al. Frequent and asymptomatic oropharyngeal shedding of human herpesvirus 8 among immunocompetent men. *J Infect Dis*. Jan 1 2007;195(1):30-36. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17152006>.
18. Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA*. Mar 13 2002;287(10):1295-1300. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886321>.
19. Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, et al. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med*. Nov 9 2000;343(19):1378-1385. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070102>.
20. Casper C, Redman M, Huang ML, et al. HIV infection and human herpesvirus-8 oral shedding among men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Mar 1 2004;35(3):233-238. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076237>.

21. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst.* Jun 2 2010;102(11):784-792. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442214>.
22. Little RF, Merced-Galindez F, Staskus K, et al. A pilot study of cidofovir in patients with kaposi sarcoma. *J Infect Dis.* Jan 1 2003;187(1):149-153. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508160>.
23. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood.* Mar 1 2004;103(5):1632-1634. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615380>.
24. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. *Blood.* Jun 30 2011;117(26):6977-6986. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487108>.
25. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol.* Jun 20 2011;29(18):2481-2486. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555697>.
26. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood.* Oct 15 2003;102(8):2786-2788. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842986>.
27. Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al. Prospective Study of Rituximab in Chemotherapy-Dependent Human Immunodeficiency Virus Associated Multicentric Castleman's Disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol.* August 1, 2007 2007;25(22):3350-3356. Available at <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/22/3350>.
28. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* Dec 18 2007;147(12):836-839. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087054>.
29. Aboulafia DM. Interleukin-2, ganciclovir, and high-dose zidovudine for the treatment of AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis.* Jun 15 2002;34(12):1660-1662. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032910>.
30. Crum-Cianflone NF, Wallace MR, Looney D. Successful secondary prophylaxis for primary effusion lymphoma with human herpesvirus 8 therapy. *AIDS.* Jul 13 2006;20(11):1567-1569. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847420>.
31. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2012;54(3):424-433. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095568>.
32. Martin D, Gutkind JS. Kaposi's sarcoma virally encoded, G-protein-coupled receptor: a paradigm for paracrine transformation. *Methods Enzymol.* 2009;460:125-150. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446723>.
33. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients: the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2002;35(7):880-882. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228826>.
34. Achenbach C, Kitahata MM. Recurrence or Worsening of AIDS-defining Opportunistic Infection (OI) due to Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) During Initial HAART Among a Clinic-Based Population. Paper presented at: 48th ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, DC.
35. Goedert JJ, Kedes DH, Ganem D. Antibodies to human herpesvirus 8 in women and infants born in Haiti and the USA. *Lancet.* May 10 1997;349(9062):1368. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149705>.
36. Huang LM, Huang SY, Chen MY, et al. Geographical differences in human herpesvirus 8 seroepidemiology: a survey of 1,201 individuals in Asia. *J Med Virol.* Mar 2000;60(3):290-293. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630961>.
37. Lisco A, Barbierato M, Fiore JR, et al. Pregnancy and human herpesvirus 8 reactivation in human immunodeficiency virus type 1-infected women. *J Clin Microbiol.* Nov 2006;44(11):3863-3871. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943357>.
38. Berger P, Dirnhofer S. Kaposi's sarcoma in pregnant women. *Nature.* Sep 7 1995;377(6544):21-22. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7659155>.
39. Lunardi-Iskandar Y, Bryant JL, Zeman RA, et al. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone. *Nature.* May 4 1995;375(6526):64-68. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723844>.
40. Rabkin CS, Chibwe G, Muyunda K, Musaba E. Kaposi's sarcoma in pregnant women. *Nature.* Sep 7 1995;377(6544):21; author reply 22. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7659154>.
41. Schulz TF, Weiss RA. Kaposi's sarcoma. A finger on the culprit. *Nature.* Jan 5 1995;373(6509):17-18. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7800029>.

42. Gutierrez-Ortega P, Hierro-Orozco S, Sanchez-Cisneros R, Montano LF. Kaposi's sarcoma in a 6-day-old infant with human immunodeficiency virus. *Archives of dermatology*. Mar 1989;125(3):432-433. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2923454>.
43. McCarthy GA, Kampmann B, Novelli V, Miller RF, Mercey DE, Gibb D. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma. *Archives of disease in childhood*. May 1996;74(5):455-457. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669966>.
44. Sitas F, Newton R, Boshoff C. Increasing probability of mother-to-child transmission of HHV-8 with increasing maternal antibody titer for HHV-8. *N Engl J Med*. Jun 17 1999;340(24):1923. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375309>.
45. Mbulaiteye S, Marshall V, Bagni RK, et al. Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. *J Infect Dis*. May 1 2006;193(9):1250-1257. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16586362>.
46. Mantina H, Kankasa C, Klaskala W, et al. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Int J Cancer*. Dec 1 2001;94(5):749-752. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745472>.
47. Serraino D, Locatelli M, Songini M, et al. Human herpes virus-8 infection among pregnant women and their children: results from the Sardinia-IDDMM Study 2. *Int J Cancer*. Mar 1 2001;91(5):740-741. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11267990>.
48. Gessain A, Maucleere P, van Beveren M, et al. Human herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, Central Africa. *Int J Cancer*. Apr 12 1999;81(2):189-192. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188717>.
49. Bourboulia D, Whitby D, Boshoff C, et al. Serologic evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection. *JAMA*. Jul 1 1998;280(1):31-32. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9660357>.
50. Whitby D, Smith NA, Matthews S, et al. Human herpesvirus 8: seroepidemiology among women and detection in the genital tract of seropositive women. *J Infect Dis*. Jan 1999;179(1):234-236. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841845>.
51. Plancoulaine S, Abel L, van Beveren M, et al. Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet*. Sep 23 2000;356(9235):1062-1065. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009141>.



## Захворювання, збудником яких є папіломавірус

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – головний етіологічний чинник ризику розвитку раку шийки матки (1, 2), третього за поширеністю типу раку у жінок в світі (3). Майже у всіх жінок із раком шийки матки виявляють ВПЛ особливого генотипу (4–6), переважно із онкогенними білками Е6 та Е7 (7–9), які, як вважається, є головними чинниками іморталізації епітеліальних клітин шийки матки (10).

Цервікальна ВПЛ-інфекція спостерігається часто, зараження відбувається, переважно, статевим шляхом (11–15). Статевий акт із проникненням не є обов'язковим для зараження ВПЛ (16), але є первинним фактором ризику інфікування ВПЛ, частота ВПЛ є низькою у молодих жінок, які практикують статеві контакти без проникнення (16, 17). Переважна більшість цервікальних ВПЛ інфекцій минає або переходить в латентну, безсимптомну стадію, але у частини жінок інфекція персистує (11, 18, 19). Стійка інфекція онкогенними ВПЛ є обов'язковою умовою ВПЛ-обумовленого цервікального канцерогенезу (1, 20, 21), хоча її недостатньо для фінальної трансформації клітин (10). Принаймні 12 типів ВПЛ вважаються онкогенними, а саме: ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 та 59 (21–23). ВПЛ 68 класифікується як «ймовірно онкогенний», ще декілька як «можливо онкогенні». ВПЛ 16 є збудником раку шийки матки приблизно в 50% випадків захворювання в загальній популяції, а ВПЛ 18 – ще 10–15%. Кожен із інших типів ВПЛ є збудником менш ніж 5% пухлин. ВПЛ типу 6 та 11 спричиняють 90% гострокінцевих кондилом та класифікуються як доброякісні (21–23).

В Сполучених Штатах та країнах Західної Європи у жінок з ВІЛ/СНІД частота раку шийки матки, вірогідно, більша, ніж в загальній популяції (24–30), сучасні дані когортних досліджень свідчать про прямий взаємозв'язок між вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) та ризиком раку шийки матки (31). Дані, отримані в країнах Африки, є недостатніми та суперечливими (32), проте згідно із висновками одного проспективного дослідження, заснованого на даних реєстрів, ризик раку шийки матки є більшим для жінок із ВІЛ/СНІД (33). ВІЛ-інфекція та низький вміст CD4 клітин стійко та безперечно асоціюються з ВПЛ-інфекцією та з передраковими ураженнями шийки матки, зокрема з інтраепітеліальною неоплазією шийки матки (CIN) легкого ступеня, та передвісником раку шийки матки - CIN 3 (34–46). Частота-ВПЛ інфекції та CIN є більшою у ВІЛ-інфікованих підлітків, незалежно від вертикального чи горизонтального способу зараження (35, 47, 48). Brogly та співавтори повідомляють, що у 30% дівчат, інфікованих ВІЛ в перинатальний період, виявляють аномалії (некласифіковані атипів клітини плаского епітелію [ASC-US] або вищого ступеня злоякісності) за результатами першого ПаАП-тесту; генітальні кондиломи також часто спостерігаються в цій групі, до 19 років сукупна частота становить 12%.

Інші типи раку, асоційовані із ВПЛ, це, переважно, рак епітелію заднього проходу та пухлини зовнішніх статевих органів (вагіни, пеніса), ротової порожнини та глотки (1, 22, 49–51). ВПЛ 16 виявляють в більшості випадків ВПЛ-позитивних пухлин інших органів, не шийки матки (1, 22, 49, 52, 53). Частота таких пухлин у пацієнтів з ВІЛ/СНІД також є вірогідно більшою, ніж в загальній популяції (24, 54, 55), низький вміст CD4 клітин є фактором ризику раку епітеліальних клітин заднього проходу (31). Крім того, інтраепітеліальна неоплазія заднього проходу (AIN) високого ступеня важкості, а також ймовірний прекурсор раку епітелію заднього проходу у ВІЛ-серопозитивних дорослих та підлітків спостерігається частіше, ніж у ВІЛ-серонегативних дорослих та підлітків (56–58), так само, як кондиломи заднього проходу

та статевих органів, а у жінок – інтраепітеліальна неоплазія зовнішніх статевих органів (VIN) та вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (VAIN) (59–61).

Всупереч асоціації між ВІЛ, вмістом CD4 клітин та раком і передраковими ураженнями, зумовленими ВПЛ, вплив антиретровірусної терапії (АРТ) на частоту ВПЛ-асоційованих пухлин не визначений, можливо, вплив залежить від типу пухлини. В окремих дослідженнях виявлено зниження частоти персистування/прогресування СІН за проходження пацієнтами АРТ (63). Частота випадків раку шийки матки, однак, істотно не змінилась після впровадження АРТ (54), а частота випадків раку заднього проходу зросла (54). Отримання АРТ не впливає на частоту випадків СІН у підлітків, інфікування ВІЛ яких відбулось вертикально або горизонтально (35, 48). Частота VIN високого ступеня важкості не знизилась після впровадження АРТ, хоча частота уражень низького ступеня важкості зовнішніх статевих органів, генітальних та анальних кондилом при отриманні АРТ знизилась (59). В ряді досліджень (64, 65) виявлене збільшення частоти кондилом ротової порожнини після початку АРТ, хоча в інших досліджень такого зростання не спостерігали (66, 67). Прогнозується збільшення навантаження ВПЛ-асоційованого раку у ВІЛ-серопозитивних пацієнтів, із огляду на збільшення тривалості життя завдяки АРТ для супресії ВІЛ, потенційне збільшення тривалості пенситування ВПЛ, накопичення соматичних мутацій та епігенетичних змін, які сприяють канцерогенезу. Такий клінічний сценарій має особливу важливість при ВІЛ-асоційованому раку, наприклад раку заднього проходу, для виявлення якого регулярний скринінг наразі не проводиться. Однак зростання вакцинації підлітків та молодих дорослих, із застосуванням ВПЛ вакцини, може знизити ризик ВПЛ-асоційованого раку, збудником якого є ВПЛ типу 16 та 18 у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на пізніших етапах життя.

### **Клінічні прояви**

Головними клінічними маніфестаціями ВПЛ-інфекції слизових оболонок є генітальні, анальні та оральні кондиломи; СІН; VIN; VAIN; АІН; рак пласких клітин; цервікальні аденокарциноми. ВПЛ є збудником кількох типів раку ротоглотки (68). Кондиломи ротової порожнини, генітальні та анальні кондиломи (гострокінцеві кондиломи), як правило, є пласкими, папульозними або педункулярними утвореннями на слизових оболонках або епітелії. Можливі утворення розміром від кількох міліметрів до 1–2 см. Більшість кондилом не супроводжуються іншими симптомами, але окремі можуть асоціюватись із свербіжем або дискомфортом.

Характерна симптоматика СІН відсутня, часто перебіг захворювання є безсимптомним, єдиною маніфестацією може бути кровотеча. Рак шийки матки також може бути безсимптомним або проявляти кровотечею, болем чи виявленням пухлини при пальпації.

Відсутня також і характерна симптоматика VIN, VAIN та АІН; перебіг цих захворювань часто є безсимптомним, можливими маніфестаціями є кровотеча або свербіж, зовнішні ураження можуть бути видимими або виявляти при пальпації. Так само і пласкоклітинний рак на зазначених ділянках може бути безсимптомним чи проявляти кровотечею, болем або виявляти при огляді/пальпації.

### **Діагностика**

Діагноз кондилом статевих органів та ротової порожнини ґрунтується на даних огляду та може бути підтверджений результатами біопсії, хоча проведення біопсії потрібне лише, якщо діагноз є непевним, за відсутності відповіді на стандартну терапію або наявності пігментованих, твердих, фіксованих, кровоточивих або виразкових кондилом. Немає підтверджень користі тестування на ВПЛ для визначення діагнозу або лікування за наявності видимих кондилом статевих органів або ротової порожнини (69).

Однакові методики цитологічного (Пап-тест) та кольпоскопічного дослідження із біопсією застосовуються для виявлення СІН у ВІЛ-серонегативних та ВІЛ-серопозитивних пацієнтів

(дивись розділ «Профілактика захворювання»). Потрібне ретельне обстеження статевих органів та заднього проходу для виявлення видимих кондилом, інтаепітеліальної неоплазії або інвазивного раку. В межах регулярного обстеження потрібне пальцеве вагінальне та ректальне дослідження, дослідження зони навколо зовнішніх статевих органів та заднього проходу для виявлення пухлин.

Методами виявлення VIN, VAIN та AIN є візуальний огляд, ректоскопія високої розподільної здатності, кольпоскопія та біопсія, якщо потрібно.

### ***Показання для проведення аналізів для виявлення ВПЛ***

Наявні методи тестування забезпечують виявлення в клінічних зразках онкогенних ВПЛ типу 2 та 14 (70–72). Значення аналізу цервікальних зразків для виявлення ВПЛ у ВІЛ-інфікованих жінок не встановлене.

Наразі тестування на ВПЛ здійснюється виключно в межах скринінгу для виявлення раку шийки матки, а також при лікуванні захворювання; окремі професійні організації рекомендують проведення таких тестів лише для визначення діагнозу у жінок із ASC-US, в межах скринінгу жінок віком понад 30 років та подальшого спостереження жінок із певними патологіями шийки матки (73, 74). Американським Товариством кольпоскопії та цервікальних патологій (75) рекомендоване тестування на ВПЛ ВІЛ-інфікованих жінок за тими ж показаннями, але наявні дані щодо доцільності перевірки цієї популяції є обмеженими (76, 77). Користь тестування на ВПЛ ВІЛ-інфікованих жінок, за порівняння із перевірками жінок, не інфікованих ВІЛ, може бути не оптимальною, враховуючи, що більшість досліджень продемонстрували високу частоту наявності онкогенного ВПЛ у ВІЛ-інфікованих жінок. Для цієї популяції проведення перевірки на наявність ВПЛ лише з метою скринінгу або для визначення діагнозу та подальшого спостереження після лікування може призвести до зайвої кольпоскопії.

Немає рекомендацій щодо перевірки на ВПЛ зразків мазків із заднього проходу, зразків, узятих із уражень інших органів, або перевірки на ВПЛ до вакцинації.

### **Запобігання зараженню**

#### ***ВПЛ вакцина***

Чотирьох- та двовалентні ВПЛ вакцини запобігають ВПЛ16- та ВПЛ18-інфекціям, а також передраковим та раковим ураженням у жінок, збудниками яких є ВПЛ типу 16 та 18. Чотирьохвалентна ВПЛ вакцина запобігає також і ВПЛ16- та ВПЛ11-інфекціям. В клінічних дослідженнях продемонстрована висока ефективність вакцини в профілактиці передракового ураження шийки матки у жінок (78, 79). В клінічних дослідженнях продемонстрована висока ефективність чотирьохвалентної вакцини в профілактиці передракового вагінального та ураження зовнішніх статевих органів у жінок. Отже, Консультативний комітет CDC із практики вакцинації рекомендує широку вакцинацію 11- або 12-річних дівчат із застосуванням чотирьохвалентної або двовалентної вакцини ВПЛ. Серійну вакцинацію можна починати у віці 9 років. Турова вакцинація рекомендована жінкам в період з 13 до 26 років, яким не проводилась серійна вакцинація (AI). Обидва види ВПЛ вакцини вводяться серією з 3 внутрішньом'язових ін'єкцій протягом 6 місяців. Друга та третя ін'єкції проводяться через 2 та 6 місяців після першої. Доведено, що чотиривалентна вакцина запобігає анальним ВПЛ16/11/16/18-інфекціям, а також AIN, асоційованим із інфікуванням вірусами цих типів (80–83). Враховуючи це, Консультативний комітет рекомендує також і вакцинацію, із введенням чотиривалентної вакцини, хлопчиків віком 11–12 років, яким вакцинація раніше не проводилась, та турову вакцинацію до 21 року. Вакцинація рекомендована також чоловікам віком 22–26 років із імунodefіцитом, або при виявленні ВІЛ-інфекції (84).

Оскільки навантаження ВПЛ-асоційованих захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є доволі

високим, профілактичне введення їм ВПЛ вакцини також є доцільним. Не завершено жодне дослідження ефективності введення обох вакцин для запобігання ВПЛ-інфекціям або асоційованим захворюванням у ВПЛ-інфікованих пацієнтів. Завершене лише дослідження безпеки та імуногенної дії чотирьохвалентної вакцини (85, 86) при введенні ВПЛ-інфікованим пацієнтам.

Дані стосовно вакцинації ВПЛ-інфікованих дівчат та юнаків є обмеженими, але дані одного рандомізованого клінічного дослідження чотирьохвалентної вакцини свідчать про її безпеку та імуногенну дію (85). В одному дослідженні результатів введення чотирьохвалентної вакцини ВПЛ-інфікованим дівчатам та юнакам встановлено, що титр антитіл до вакцин вірусів типу 16 та 18 був трохи нижчим, ніж у імунокомпетентних дівчат та юнаків такого ж віку. Клінічна значущість цих даних не визначена, але ефективність вакцинації може бути меншою, ніж імунокомпетентних підлітків. Проте вакцинація із введенням двовалентної або чотирьохвалентної вакцини наполегливо рекомендована ВПЛ-інфікованим дівчатам, віком від 9 до 12 років (AIII); вакцинація із введенням чотирьохвалентної вакцини наполегливо рекомендована ВПЛ-інфікованим хлопчикам, віком від 9 до 12 років (AIII). Триває проведення досліджень ефективності вакцинації та тривалості імунної відповіді у ВПЛ-інфікованих дівчат та юнаків.

Оскільки ВПЛ-вакцини запобігають початковому інфікуванню ВПЛ, вакцинація повинна передувати статевим контактам. Оскільки окремі ВПЛ-інфіковані пацієнти мали багатьох статевих партнерів до вакцинації, отримання ними вакцини може бути менш корисним, ніж пацієнтами, які обмежувались малою кількістю партнерів або взагалі не мали партнерів. Сучасні дані стосовно ВПЛ-інфікованих пацієнтів віком від 13 до 26 років, експонованих типам ВПЛ, включеним до наявних наразі вакцин, є недостатніми для визначення популяції, вакцинація якої є доцільною. Враховуючи наявні свідчення безпеки та імуногенної дії вакцин (85, 86), а також можливість запобігання ВПЛ-асоційованим захворюванням та раку в цій популяції, введення двовалентної або чотиривалентної ВПЛ-вакцини рекомендоване ВПЛ-інфікованим жінкам, віком від 13 до 26 років (VIII). Введення чотирьохвалентної вакцини рекомендоване ВПЛ-інфікованим чоловікам, віком від 13 до 26 років (VIII). Проведення вакцинації ВПЛ-інфікованим чоловікам та жінкам, віком від 19 до 26 років, ймовірно, є менш ефективним, ніж молодшим особам, через високу ймовірність вже наявного інфікування ВПЛ 6, 11, 16 або 18 типу, внаслідок сексуальної активності. Окремі експерти рекомендують приймати рішення щодо вакцинації, ґрунтуючись на результатах співбесіди із пацієнтом, для визначення ймовірності попередньої експозиції ВПЛ та потенційної користі вакцинації (CIII). Дані на підтримку вакцинації осіб, старших за 26 років, недостатні, жодна із вакцин не затверджена до застосування для чоловіків та жінок, віком понад 26 років. Вакцинованим ВПЛ-інфікованим жінкам слід проводити регулярні обстеження для своєчасного виявлення раку шийки матки, оскільки вакцина не є ефективною для запобігання усім типам ВПЛ, які можуть спричиняти рак шийки матки, а також, враховуючи, що вакцинація ВПЛ-інфікованих жінок (особливо із низьким вмістом CD4 клітин) може бути менш ефективною, ніж жінок, не інфікованих ВПЛ.

### ***Використання презервативів***

Використання чоловіками латексних презервативів наполегливо рекомендоване для запобігання передачі або зараженню ВПЛ-інфекцією, а також запобігання ВІЛ та інших захворювань, які передаються статевим шляхом (ПСШ) (AII). Латексні презервативи забезпечують достатній бар'єр для запобігання проникненню часток розміру ВПЛ (87). Регулярне та належне застосування латексних презервативів забезпечує 70% зниження частоти інфекцій у жінок, збудниками яких є онкогенні ВПЛ (17). Також нещодавні дані перехресного дослідження засвідчили, що регулярне використання презервативів гетеросексуальними

чоловіками асоціюється із 50% зниженням ризику ВПЛ-інфекцій пеніса (88). Згідно із даними мета-аналізу, використання презервативів асоціюється із зниженням ризику генітальних кондилом, а у жінок – із зниженням частоти CIN (89). В рандомізованому клінічному дослідженні результатів використання презервативів гетеросексуальними парами виявлена, вірогідно, більша частота зникнення CIN та ВПЛ у жінок із групи використання презервативів, а також уражень пеніса у їхніх партнерів (90, 91). В окремих дослідженнях також встановлено, що використання презервативів асоціюється із нижчою частотою виявлення ВПЛ (34, 92).

Використання презервативів забезпечує зниження ризику зараження майже усіма ППСШ (93) (зокрема ВІЛ) при статевих контактах між чоловіком та жінкою або одностатевих контактах чоловіків. У разі неможливості застосування чоловічих презервативів слід користуватись жіночими презервативами (наприклад, FC1 або FC2 Female Condom ®) при гетеросексуальному вагінальному статевому акті (AII), а також при гетеросексуальному або одностатевому анальному акті (BIII) (94–97). Дані стосовно використання FC1 та FC2 жіночих презервативів свідчать про те, що ці засоби забезпечують захист від ППСШ (96).

### ***Обрізання крайньої плоти у чоловіків***

Збільшується кількість свідчень, що обрізання крайньої плоти забезпечує зниження частоти інфекцій пеніса, збудниками яких є онкогенні ВПЛ; висновки ґрунтуються на даних рандомізованих клінічних досліджень (98–101) та досліджень за результатами спостережень (102–107). Дослідження за результатами спостережень загальної популяції також свідчать про зниження ризику раку пеніса (108–111) та раку шийки матки у партнерок (112) чоловіків із обрізаною крайньою плоттю. Відповідні дані для ВІЛ-серопозитивних чоловіків є обмеженими (100), наявні дані свідчать, що, хоча обрізання забезпечує певний захист, однак його ефективність у захисті від ВПЛ-інфекції ВІЛ-інфікованих чоловіків є меншою, ніж у ВІЛ-серонегативних осіб (100, 101). В жодному клінічному дослідженні не визначалось, чи знижує обрізання ВІЛ-серопозитивних чоловіків ризик генітального або анального ВПЛ-асоційованого раку, передракового захворювання (як-от AIN) або інфікування слизових оболонок заднього проходу чи ротової порожнини онкогенними типами ВПЛ у таких чоловіків або їхніх статевих партнерів. Для рекомендації обрізання крайньої плоти дорослим чоловікам у Сполучених Штатах, виключно щоб скоротити ризик інфікування онкогенними типами ВПЛ ВІЛ-інфікованих чоловіків або їхніх статевих партнерів, не вистачає даних.

### **Профілактика захворювання**

#### ***Профілактика раку шийки матки***

ВІЛ-серопозитивним жінкам, після початку статевих контактів, слід проводити ПаП-тест із інтервалом в 6 місяців упродовж першого року після діагностики ВІЛ-інфекції, вразі отримання негативного результату тест надалі проводиться щорічно. Нові настанови рекомендують початок скринінгу для виявлення раку шийки матки, у дівчат та молодих жінок, не інфікованих ВІЛ, з 21 року. Враховуючи високу частоту прогресування аномалій, виявлених за результатами цитологічного аналізу, у ВІЛ-інфікованих дівчат (35) та молодих жінок, зараження яких відбулось при сексуальному контакті, необхідний скринінг усіх ВІЛ-інфікованих жінок в період 1 року після початку сексуальної активності, незалежно від віку та способу зараження (внутрішньоутробне, при сексуальному контакті) (BII). Подібні дані проспективних досліджень підлітків, зараження яких відбулось в перинатальний період, відсутні, однак, як було зазначено раніше, Brogly та співавтори повідомляють, що ASC-US або захворювання вищого ступеня важкості виявляють за результатами першого ПаП-тесту у 30% таких підлітків (48). Середній вік при проведенні першого ПаП-тесту становив 16,7 років, діапазон–13–23 роки. Ризик раку шийки матки для ВІЛ-інфікованих жінок зберігається протягом життя, щорічний скринінг слід проводити довічно.

При виявленні патології за результатами ПАП-тесту, лікування слід здійснювати із дотриманням рекомендацій Настанови із ведення жінок з аномальними результатами скринінгових тестів на рак шийки матки, виданого Американським Товариством кольпоскопії та цервікальних патологій (ASCCP). Проте ізольоване проведення аналізу для виявлення ВПЛ **не рекомендоване** за подальшого спостереження ВІЛ-інфікованих жінок із аномаліями, виявленими за результатами ПАП-тесту (дивись розділ «Показання для проведення аналізів для виявлення ВПЛ») (АІІ). При ASC-US, незалежно від віку, рекомендоване негайне проведення кольпоскопії або повторне проведення цитологічного аналізу через 6–12 місяців (АІІ). При виявленні уражень, важчих за ASC-US, за результатами цитологічного аналізу, рекомендоване проведення кольпоскопії (АІІ).

#### ***Профілактика вагінального раку та раку зовнішніх статевих органів***

Регулярний скринінг для виявлення вагінального раку не рекомендований ВІЛ-серопозитивним жінкам, яким була проведена гістеректомія в зв'язку із доброякісним захворюванням, за умови відсутності раніше виявленого CIN 2, CIN 3 або раку. У жінок із наявністю CIN високого ступеня важкості або інвазивним раком шийки матки в анамнезі ризик вищий, при їх спостереженні необхідне регулярне проведення ПАП-тесту вагінальних мазків (АІІ) (113–114). Пацієнткам із аномальними результатами ПАП-тесту вагінальних мазків, без видимих кольпоскопічних патологій, рекомендована вагінальна кольпоскопія та забарвлення слизової оболонки розчином Люголя (АІІ). Вагінальна кольпоскопія призначена до застосування також за наявності супутніх уражень шийки та зовнішніх статевих органів (115–116). Класифікація важкості VAIN відповідає такій за неоплазії шийки матки, тобто, VAIN 1, VAIN 2 та VAIN 3.

Скринінгові процедури для виявлення раку зовнішніх статевих органів відсутні. Однак біопсія або направлення до спеціалізованого центру рекомендоване вразі виявлення уражень (за результатами обстеження/ пальпації), які дають підставу підозрювати VIN або рак.

#### ***Профілактика вагінального раку***

Аналіз економічної ефективності свідчить, що скринінг ВІЛ-серопозитивних пацієнтів для виявлення уражень, методом цитологічного дослідження мазків із заднього проходу, та лікування передракових уражень для зниження ризику анального раку у ВІЛ-інфікованих пацієнтів забезпечує клінічну користь, порівнювану із заходами профілактики інших опортуністичних інфекцій (117). Хоча характерні ураження при AIN, за багатьма ознаками схожі на такі при CIN, можливі розбіжності у перебігу, оптимальних методах скринінгу та лікування для профілактики раку. Наразі немає національних рекомендацій із регулярного скринінгу для виявлення анального раку (69); окремі спеціалісти рекомендують проведення скринінгу із цитологічним дослідженням мазків із заднього проходу ВІЛ-серопозитивним чоловікам та жінкам (СІІ). Щорічне пальцеве дослідження заднього проходу корисне для виявлення пухлин при пальпації, які можуть свідчити про анальний рак (ВІІ) (118). Якщо результати цитологічного дослідження мазків із заднього проходу свідчать про наявність ASC-US, та якщо неможливо виключити наявність атипичних плоских клітин внутрішнього епітелію високого ступеня розвитку (ASC-H), що, зі свого боку, свідчить про інтраепітеліальне плоскоклітинне ураження низького (LSIL) або високого (HSIL) ступеня важкості, необхідне проведення ректоскопії високої розподільною здатності (ВІІ). При наявності видимих уражень, необхідна біопсія для визначення важкості гістологічних змін та виключення діагнозу інвазивний рак (ВІІ) (детальна інформація стосовно лікування AIN подана в розділі «Лікування захворювання»).

#### ***Лікування захворювання***

#### ***Рекомендовані та альтернативні методи лікування, тривалість терапії***

### **Лікування генітальних кондилом та кондилом ротової порожнини**

У пацієнтів із ВІЛ можлива наявність більшої кількості кондилом, більший їх розмір, та гірша відповідь на лікування генітальних кондилом, ніж у імунокомпетентних пацієнтів, а також частіші рецидиви після лікування (60, 119, 120). Генітальні кондиломи не загрожують життю, однак, за відсутності лікування можливий їхній регрес, навіть у пацієнтів із ВІЛ, особливо, якщо функції імунної системи відносно не ушкоджені. Є різні методи лікування в зв'язку із генітальними кондиломами, але жоден із них не характеризується більшою ефективністю, порівняно із іншими, та жодному не надається однозначна перевага (121). Враховуючи відсутність рандомізованих клінічних досліджень із залученням ВІЛ-серопозитивних пацієнтів, а також брак підтверджень меншої ефективності якоїсь певної методики лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, слід дотримуватись рекомендацій із лікування ПСШ у ВІЛ-серонегативних пацієнтів (121). Можлива потреба більш ніж одного методу лікування за наявності рефрактерних або рецидивних уражень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Лікування в зв'язку із вагінальними, цервікальними кондиломами, кондиломами в задньому проході, слід здійснювати спеціалістам.

Як правило, за неускладнених зовнішніх кондилом, які легко ідентифікуються пацієнтом, рекомендоване лікування, проведення якого можливе самим пацієнтом. Кондиломи слід обробляти подофілотоксином або подофілоксом (розчин або гель 0,5%), протимітотичними засобами, двічі на добу, протягом 3-х днів, після чого необхідна 4-денна перерва. Лікування можна повторювати щотижнево, чотирма циклами, до зникнення видимих уражень (ВІІ). Альтернативою є використання іміквімоду (5% крему), активатора цитокінів для місцевого застосування, який наноситься перед сном, 3 рази на тиждень, через день, до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень. Оброблену зону слід вимити водою з милом через 6–10 годин після нанесення засобу (ВІІ). Можливе також застосування сінекатехіну (15% мазь) - продукт для місцевого застосування на основі рослинної сировини, містить катехіни зеленого чаю, мазь слід наносити 3 рази на добу, до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВІІІ). Клінічні дослідження результатів застосування цього засобу в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів не проводились.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні сінекатехін не зареєстрований як лікарський засіб.

Методи лікування, проведення яких можливе лише лікарем, як-от кріотерапія, хімічна деструкція трихлороцтовою кислотою (ТХК), біхлороцтовою кислотою (БХК), подофіліновою смолою, або хірургічна ексцизія, рекомендовані при складних або мультифокальних ураженнях, при локалізації ушкоджень в місцях, недосяжних для пацієнта, або за вибором пацієнта або лікаря.

Кріотерапія (рідким азотом або кріозондом) руйнує ураження внаслідок цитолізу, під впливом температури, аплікація здійснюється аж до повного заморожування вогнища, обробка проводиться через кожні 1–2 тижні, до 4-х тижнів, до зникнення видимих уражень (ВІІІ). Окремі спеціалісти радять дочекатись розмороження та повторної заморозки при кожному сеансі (ВІІІ).

ТХК та БХК (80-90%) діють, як їдкі речовини, та руйнують тканину кондилом, речовина має наноситись лише на кондиломи, необхідно дочекатись висихання речовини, із утворенням білого «інею». Вразі аплікації зайвої кількості кислоти, ділянку слід обробити тальком, бікарбонатом натрію або рідким милом, для видалення кислоти, яка не вступила в реакцію. Процедуру повторюють щотижнево, до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВІІІ).

Видалення зовнішніх генітальних та анальних кондилом може здійснюватись хірургічними методами (як-от тангенціальна ексцизія ножицями, тангенціальна ексцизія бритвою, кюретаж,

електрохірургія, електрокоагуляція, інфрачервона коагуляція) (**ВІІ**). Подофілінова смола (10–25% в настій бензойної смоли) – сумарний екстракт, в якому міститься подофілотоксин та інші цитотоксини, забезпечує некроз конділом при місцевій аплікації, його слід наносити на ураження (до 10 см<sup>2</sup> площі поверхні шкіри), та змивати через кілька годин. Обробку проводять щотижнево, до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (**СІІ**). Препарати подофілінової смоли широко варіюють за вмістом активних компонентів, можливий токсичний вплив, що обмежує застосування засобу в клінічній практиці.

Цидофовір, згідно з даними, активний щодо генітальних конділом (**СІІ**), але препарат в формі для зовнішнього застосування на ринку відсутній. Практикувалось також введення інтерферону всередину ураження, але через високу вартість, складність введення, можливість системних побічних явищ, як-от лихоманка, втомлюваність, міальгія та лейкопенія, цей метод не рекомендований в терапії першої лінії (**СІІ**).

Спеціалісти не дійшли згоди стосовно оптимальної методики усунення конділом ротової порожнини. Більшість методів, прийнятних для усунення анальних та генітальних конділом, не можуть застосовуватись в ротовій порожнині. Враховуючи недостатність рандомізованих контрольованих досліджень, усунення конділом ротової порожнини, які перешкоджають функціям або із естетичних міркувань, найчастіше здійснюється хірургічними методами.

#### **Лікування CIN та раку шийки матки**

Лікування ВІЛ-інфікованих жінок в зв'язку із CIN повинне здійснюватись спеціалістом, який має досвід проведення кольпоскопії та лікування передвісників раку шийки матки. Як правило, лікування ВІЛ-інфікованих жінок в зв'язку із CIN здійснюється згідно із рекомендаціями ASCCP (75).

При задовільних результатах кольпоскопії та CIN важкого ступеня, підтверженої біопсією, можлива або абляція (тобто кріотерапія, лазер-вапоризація, електрокоагуляція, діатермія та холодова коагуляція), або ексцизія (наприклад електрохірургічна петлева ексцизія [LEEP], лазерна конізація, конізація холодним ножом), натомість при лікуванні жінок із незадовільними результатами кольпоскопії застосовується виключно ексцизія (**АІІ**). Пацієнткам із рецидивною CIN важкого ступеня рекомендована діагностична ексцизія (**АІІ**). Прийнятним методом лікування рецидивної або стійкої CIN важкого ступеня, підтверженої біопсією, є гістеректомія (**ВІІ**). Лікування ВІЛ-інфікованих дівчат повинне здійснюватись згідно із рекомендаціями ASCCP для дівчат та молодих жінок. У таких пацієнток часто спостерігається прогресування захворювання та рецидиви. Тож при веденні ВІЛ-інфікованих дівчат із CIN 1 та CIN 2 необхідний ретельний моніторинг, згідно із рекомендаціями настанови. Якщо дотримання терапевтичного режиму є сумнівним, доцільним може бути призначення лікування, передбаченого при CIN 2.

Лікування інвазивного цервікального, вагінального раку або раку зовнішніх статевих органів повинно здійснюватись із дотриманням рекомендацій Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)). Хоча частота ускладнень та невдачі може бути вищою при лікуванні ВІЛ-інфікованих жінок, стандартна терапія є безпечною та ефективною.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні лікування раку шийки матки здійснюється згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки" (наказ МОЗ України 02.04.2014 № 236).

#### **Лікування VIN, раку зовнішніх статевих органів, VAIN та вагінального раку**

Ведення жінок із VIN/VAIN низького ступеня важкості (VIN/VAIN1) здійснюється, як при вульвовагінальних конділомах. Метод лікування VIN/VAIN слід обирати індивідуально,



разом із спеціалістом, із огляду на медичний стану пацієнтки та площі ураження. Лікування при VIN може здійснюватись різними методами, зокрема можлива локальна ексцизія, лазер-вапоризація, абляція та застосування іміквімоду. Варіантами лікування при VAIN є місцева обробка 5-фторурацилом (5-ФУ), лазер-вапоризація CO<sub>2</sub> лазером, ексцизія методом електропетлі або скальпелем.

Лікування вагінального раку або раку зовнішніх статевих органів повинно здійснюватись із дотриманням рекомендацій Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)).

#### **Лікування AIN та анального раку**

Адекватні рандомізовані контрольовані дослідження методів лікування AIN не проводились, отже, дані для розробки специфічних рекомендацій є недостатніми. При виборі методу лікування слід враховувати розмір та локалізацію ураження та стадію, за результатами гістологічного дослідження. У відкритих дослідженнях із залученням малої кількості пацієнтів застосовувались різні методи, між ними і 5-ФУ місцево, інфрачервона коагуляція, кріотерапія, лазерна терапія та хірургічна ексцизія (ТХК також застосовувалась в зв'язку із AIN) (57, 123–127). Результати застосування іміквімоду оцінювались в рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні із залученням малої кількості пацієнтів, продемонстрована помірна ефективність методу для усунення AIN заднього проходу (128). Даними ретроспективного аналізу доведена помірна ефективність інфрачервоної коагуляції при лікуванні AIN 2 та AIN 3 у ВІЛ-серопозитивних пацієнтів (126); згідно із висновками проспективного об'єднаного дослідження злоякісних захворювань, асоційованих із СНІД, метод є безпечним та добре переноситься пацієнтами цієї популяції (129). Відсутні показання для системної хіміотерапії або променевої терапії в зв'язку із AIN при відсутності інвазивного раку.

Найчастішим методом лікування анального раку є комбінація променевої терапії та хіміотерапії.

***Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні лікування AIN та анального раку здійснюється згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на рак прямої кишки (наказ МОЗ України від 17.09.2007р. № 554).*

#### **Лікування в зв'язку із ВПЛ-асоційованими ураженнями іншої локалізації, зокрема ураженнями пеніса та ротової порожнини**

Із ВПЛ інфекцією асоціюються певні типи раку пеніса та ротоглотки. Методи лікуванні ВІЛ-серопозитивних та ВІЛ-серонегативних пацієнтів не відрізняються. Наявні дані свідчать про сприятливіший прогноз при ВПЛ-асоційованому раку проти раку носоглотки, не асоційованому із ВПЛ (130).

#### **Особливості початку АРТ**

Наразі немає підтверджень, що при прийнятті рішення стосовно початку АРТ слід враховувати наявність ВПЛ-асоційованого орального, анального або геніального захворювання. В окремих дослідженнях виявлене зниження персистення або прогресування СІН на фоні АРТ (62), зокрема в одному дослідженні, що враховувало дотримання та недотримання рекомендованого режиму АРТ (63). Однак частота випадків раку шийки після впровадження АРТ, вочевидь, не змінилась (54), а частота випадків анального раку, схоже, збільшилась (54). Проходження АРТ не впливає на частоту СІН у дівчат із ВІЛ, незалежно від способу зараження, перинатального або горизонтального (35, 48). Також проведення АРТ не асоціюється із зниженням частоти неоплазії зовнішніх статевих органів важкого ступеня, однак забезпечує зниження частоти випадків уражень зовнішніх статевих органів легкого ступеня, анальних та генітальних кондилом (76). В ряді досліджень (64, 65) виявлене збільшення частоти кондилом ротової

порожнини після початку АРТ, хоча в інших досліджень такого зростання не спостерігали (66, 67). Результати дослідження не свідчать про необхідність модифікації терапії в зв'язку із CIN або AIN при отриманні пацієнтами АРТ. Жодні дані не підтверджують потребу призначення або модифікації АРТ виключно для лікування CIN або AIN, діагноз CIN або AIN у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не є показанням для початку АРТ.

#### ***Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)***

Потрібний моніторинг методом лікарського обстеження під час лікування генітальних кондилом та по його завершенні, для виявлення ознак токсичного впливу, персистенції або рецидиву, тобто явищ, які часто спостерігаються при застосуванні усіх методів лікування.

Оскільки рецидиви CIN та раку шийки матки після стандартної терапії є частішими у ВІЛ-серопозитивних пацієток, по завершенні лікування необхідний частий цитологічний скринінг та кольпоскопічні дослідження, із дотриманням опублікованих рекомендацій (AII) (дивись розділи «Профілактика захворювання та лікування») (75, 131, 132). Застосування методів абляції та ексцизії в зв'язку із CIN асоціюється із рядом побічних явищ, як-от біль та дискомфорт, кровотеча при втручанні або після нього, інфікування та цервікальний стеноз; вибір методу лікування в зв'язку із побічними явищами слід здійснювати індивідуально.

Кожен із описаних вище методів лікування в зв'язку із AIN асоціюється із побічними явищами, переважно із болем, кровотечею, утворенням виразок та, зрідка, із розвитком абсцесу, тріщин або фістул. Моніторинг побічних явищ здійснюється описаними вище методами.

Проведення комбінованої променевої терапії та хіміотерапії в зв'язку із анальним раком асоціюється із високою захворюваністю, навіть у разі успішної терапії. Найважливішим ускладненням є проктит, асоційований із опроміненням.

#### ***Заходи вразі невдачі терапії***

Вразі персистентних або рецидивних генітальних кондилом, слід розглянути доцільність лікування одним із описаних вище методів (AIII). Для виключення діагнозу VIN потрібне проведення біопсії. При генітальних кондиломах іноді потрібне проведення більш ніж одного курсу терапії.

За наявності цитологічних або гістологічних рецидивів після терапії в зв'язку із CIN, лікування повинне здійснюватись із дотриманням рекомендацій ASCCP (75).

Спеціалісти не дійшли згоди щодо терапії рецидивної VIN, підтвердженої біопсією; в разі її появи слід розглянути доцільність проведення хірургічної ексцизії.

#### ***Профілактика рецидиву***

Моніторинг після завершення терапії в зв'язку із цервікальним захворюванням слід здійснювати із дотриманням рекомендацій ASCCP (75). В одному дослідженні вагінальне введення 5-ФУ в низькій дозі (по 2 г, двічі на тиждень, протягом 6 місяців) ВІЛ-серопозитивним жінкам, які отримували лікування в зв'язку із CIN високого ступеня важкості, знижувало ризик рецидиву в короткотривалій перспективі (133). Клінічний досвід застосування такої методики, втім, надто обмежений, щоби рекомендувати її застосування, інформація про подальше спостереження, дані якого підтверджували б достовірність висновку, відсутні. Немає рекомендацій щодо частоти моніторингу після терапії в зв'язку із VIN, однак, здається, доцільно провести обстеження зовнішніх статевих органів двічі на рік. Спостереження жінок, які отримували лікування в зв'язку із VAIN високого ступеня важкості, має здійснюватись так само, як жінок із CIN 2, тобто потрібні цитологічні дослідження через 6 та 12 місяців після завершення терапії, а надалі – щорічно.

Відсутні показання для вторинної профілактики (постійної підтримувальної терапії) із застосуванням будь-якого із стандартних методів, для запобігання рецидиву генітальних

кондилом, CIN або AIN.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Ведення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок із генітальними кондиломами або аногенітальною ВПЛ-асоційованою неоплазією, оптимально, повинне здійснюватись міждисциплінарною командою спеціалістів (акушерів-гінекологів та інфекціоніста). Вагітність може асоціюватись із збільшенням частоти генітальних кондилом та їхнього розміру (134–136). Подофілін та подофілокс **не слід** застосовувати під час вагітності (ВІІ). Можлива системна абсорбція подофіліну, місцеве застосування подофіліну асоціювалось із зростанням ризику загибелі плода в окремих тваринних моделях, є також підтверджені окремі випадки у жінок; засіб не асоціюється із уродженими вадами розвитку. Доступні наразі дані щодо застосування іміквімоду під час вагітності є недостатніми (СІІ). Аномалії у тварин при застосуванні іміквімоду під час вагітності, не спостерігались. Іміквімод застосовувався в двох серіях клінічних випадків під час вагітності, значущі побічні явища не спостерігались (137, 138).

Під час вагітності можливе застосування інших місцевих засобів (як-от біхлороцтова і трихлороцтова кислота) та аблятивної терапії (лазерної, кріотерапії, ексцизії) (АІІ). Виділення ВПЛ 6 та 11 із вагінального секрету, як вважається, є шляхом зараження дитини при пологах, через що можливий ранній розвиток папіломатозу гортані. Захворювання рідкісне, спостерігається, переважно, у дітей, народжених жінками із генітальними кондиломами в період пологів (139). Чи попереджує кесарів розтин це захворювання у малюків та дітей, невідомо (134–136, 140). Зміна акушерських заходів при наявності у жінки ВПЛ-інфекції не потрібна, за винятком наявності великих кондилом, які можуть перешкоджати вагінальним пологам або загрожують масивною кровотечею (АІІ) (141–144).

Усім ВІЛ-інфікованих дівчатам та дорослим слід проводити ПАП-тест, принаймні щорічно (145), усім вагітним жінкам слід проводити ПАП-тест при взятті на облік в зв'язку із вагітністю, винятком є наявність нормального результату цитологічного дослідження зразка з шийки матки, отриманого протягом попереднього року. Під час вагітності можливе отримання зразків цитоциткою (146). При виявленні патології за результатом цервікального цитологічного дослідження, якщо є підозра на захворювання високого ступеня важкості або раку, вагітним жінкам слід проводити кольпоскопію та біопсію уражених ділянок шийки матки (ВІІ). За проведення цервікальної біопсії під час вагітності можливе збільшення кровотечі. Ендоцервікальний кюретаж неприйнятний для вагітних жінок (АІІ).

Лікування вагітних жінок із ASC-US здійснюється такими ж методами, як і не в період вагітності, за винятком допустимого відтермінування кольпоскопії, із її проведення через 6 тижнів після пологів (СІІ). За відсутності інвазивного захворювання лікування CIN під час вагітності не рекомендоване. Повторна оцінка методами цитологічного дослідження та кольпоскопії рекомендована через 6 тижнів після пологів. Для жінок із CIN можливі вагінальні пологи.

Наразі вакцинація будь-якою із наявних ВПЛ вакцин під час вагітності **не рекомендована** (СІІ). Однак аналіз сукупних даних 5 рандомізованих контрольованих досліджень застосування вакцини ВПЛ6/11/16/18 свідчить, що її введення жінкам, які завагітніли під час участі в дослідженні, не завдало несприятливого впливу на результат вагітності (147).

При підозрі на рак шийки матки у вагітної жінки її слід направити до онкогінеколога для встановлення діагнозу, лікування та планування пологів. Вагінальні пологи жінкам із інвазивним раком шийки матки не рекомендовані.

Вплив лікування AIN під час вагітності не визначений. Більшість експертів рекомендують відкласти діагностичне обстеження та лікування в зв'язку із AIN на період після вагітності, за винятком наявності істотної клінічної підозри на анальний рак.

**Рекомендації щодо профілактики інфекцій, збудником яких є папіломавірус людини (ВПЛ), та лікування гострокінцевих кондилом**

**Профілактика 1-го епізоду ВПЛ-інфекції**

**Показання для ВПЛ вакцинації:**

**Примітка:** Рекомендації із вакцинації хлопчиків та дівчаток віком менше 13 років подані в настановах із ведення ОІ у дітей та підлітків.

- ВПЛ-інфекція; вік 13–26 років (ВПІ).

**Режим вакцинації:**

*Для жінок:*

- Рекомбінантна чотирьохвалентна вакцина ВПЛ (тип 6, 11, 16, 18), по 0,5 мл, в/м, в місяць 0, через 1–2 та 6 місяців (ВПІ), або
- Рекомбінантна двовалентна вакцина ВПЛ (тип 16, 18), по 0,5 мл, в/м, в місяць 0, через 1–2 та 6 місяців (ВПІ).

*Для чоловіків:*

- Рекомбінантна чотирьохвалентна вакцина ВПЛ (тип 6, 11, 16, 18), по 0,5 мл, в/м, в місяць 0, через 1–2 та 6 місяців (ВПІ).

**Лікування гострокінцевих кондилом (генітальних бородавок)**

**Примітка:** У ВПЛ-інфікованих пацієнтів можлива більша кількість кондилом або кондиломи більшого розміру, відсутність відповіді на терапію в зв'язку із генітальними кондиломами, а також частіші рецидиви, якщо порівнювати із неінфікованими ВІЛ пацієнтами. В зв'язку із рефрактерними або рецидивними ураженнями можлива потреба лікування більш ніж одним методом. Лікування та ведення пацієнтів із кондиломами заднього проходу, вагінальними або цервікальними кондиломами має здійснювати спеціаліст.

**Терапія, яка здійснюється пацієнтом самостійно:**

При неускладнених зовнішніх кондиломах, досяжних для пацієнта:

- Подофілотоксин (наприклад, подофілокс, розчин або гель 0,5%): обробляти кондиломи двічі на добу, 3 дні поспіль, після чого необхідна 4-денна перерва; обробку слід повторювати щотижнево, чотирма циклами, до зникнення видимих уражень (ВПІ), або
- Іміквімод, 5% крем: обробляти кондиломи перед сном, тричі на тиждень, через день, до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень. Оброблену зону слід вимити водою з милом через 6–10 годин після нанесення засобу (ВПІ).
- Сінекатехін, 15% мазь: наносити тричі на добу, до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВПІ).

**Лікування, яке здійснюється лікарем**

При складних або мультифокальних ураженнях, за локалізації ушкоджень в місцях, недосяжних для пацієнта, або за вибором пацієнта чи лікаря:

- Кріотерапія (рідким азотом або кріоізондом): аплікація здійснюється аж до повного заморожування вогнища, обробка проводиться через кожні 1–2 тижні, періодом до 4-х тижнів, до зникнення видимих уражень (ВПІ). Деякі спеціалісти радять дочекатись розмороження та повторної заморозки при кожному сеансі (ВПІ).
- Каутеризація ТХК та БХК: 80–90% водний розчин наноситься лише на кондиломи, потрібно дочекатись висихання речовини, із утворенням білого «інею». Вразі аплікації зайвої кількості кислоти, ділянку слід обробити тальком, бікарбонатом натрію або рідким милом, щоб видалити кислоту, яка не вступила в реакцію. Процедуру повторюють щотижнево, до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВПІ).

- Хірургічна ексцизія (ВПІ) або лазерна хірургія (СПІ), застосування методу можливе за наявності зовнішніх або анальних кондилом.

Подофілінова смола, 10–25%, в настійці бензойної смоли: наносити на ураження (до 10 см<sup>2</sup> площі поверхні шкіри), та змивати через кілька годин. Обробку проводять щотижнево, до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (СПІ).

**Скорочення:** БХК = біхлороцтова кислота; ВПЛ = папіломавірус людини; в/м = внутрішньом'язово; ОІ = опортуністична інфекція; ТХК = трихлороцтова кислота

### Літературні джерела

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Volume 90: Human Papillomaviruses. 2007. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Lyon, France.
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. Sep 8 2007;370(9590):890-907. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826171>.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008. *Int J Cancer*. Dec 15 2010;127(12):2893-2917. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351269>.
4. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. **International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. Jun 7 1995;87(11):796-802. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791229>.**
5. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst*. Apr 1 2009;101(7):475-487. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318628>.
6. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. Feb 6 2003;348(6):518-527. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571259>.
7. Kraus I, Molden T, Holm R, et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol*. Apr 2006;44(4):1310-1317. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597856>.
8. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res*. May 1 2007;13(9):2599-2605. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473189>.
9. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, et al. Clinical performance of the PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA assay in comparison with that of the Hybrid Capture 2 test for identification of women at risk of cervical cancer. *J Clin Microbiol*. Aug 2010;48(8):2779-2785. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573862>.
10. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science*. May 2006;110(5):525-541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597322>.
11. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. Feb 12 1998;338(7):423-428. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459645>.
12. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis*. Jan 15 2008;197(2):279-282. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179386>.
13. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis*. Sep-Oct 1993;20(5):274-278. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235925>.
14. Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis*. Sep-Oct 1993;20(5):286-289. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235927>.
15. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis*. Oct 1996;174(4):679-689. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8843203>.
16. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American journal of epidemiology*. Feb 1 2003;157(3):218-226. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543621>.

17. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* Jun 22 2006;354(25):2645-2654. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790697>.
18. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* Feb 1998;132(2):277-284. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506641>.
19. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis.* Apr 1995;171(4):1026-1030. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7706782>.
20. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* Mar 3 2010;102(5):315-324. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096>.
21. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infectious agents and cancer.* 2009;4:8. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486508>.
22. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *The lancet oncology.* Apr 2009;10(4):321-322. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350698>.
23. Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. *Infectious agents and cancer.* 2009;4:7. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432962>.
24. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* Sep 20 2000;92(18):1500-1510. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805>.
25. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst.* Aug 19 2009;101(16):1120-1130. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648510>.
26. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis.* Oct 15 2010;51(8):957-962. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825305>.
27. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* Mar 16 2005;97(6):425-432. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770006>.
28. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* Jul 7 2007;370(9581):59-67. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617273>.
29. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *British journal of cancer.* Mar 10 2009;100(5):840-847. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223894>.
30. Polesel J, Franceschi S, Suligo B, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer.* Sep 12 2010;127(6):1437-1445. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20049835>.
31. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *The lancet oncology.* Dec 2009;10(12):1152-1159. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818686>.
32. Orem J, Otieno MW, Remick SC. AIDS-associated cancer in developing nations. *Curr Opin Oncol.* Sep 2004;16(5):468-476. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15314517>.
33. Mbulaiteye SM, Katabira ET, Wabinga H, et al. Spectrum of cancers among HIV-infected persons in Africa: the Uganda AIDS-Cancer Registry Match Study. *Int J Cancer.* Feb 15 2006;118(4):985-990. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106415>.
34. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* Apr 20 2005;97(8):577-586. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840880>.
35. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis.* Oct 15 2004;190(8):1413-1421. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378433>.
36. Schragr LK, Friedland GH, Maude D, et al. Cervical and vaginal squamous cell abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1989;2(6):570-575. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555473>.
37. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* Sep 1990;38(3):377-382. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227552>.

38. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis.* Sep 15 2001;184(6):682-690. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517428>.
39. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis.* Jul 1 2003;188(1):128-133. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825181>.
40. Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* May 1 1999;21(1):33-41. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235512>.
41. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(9):896-903. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166784>.
42. Wright TC, Jr., Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstet Gynecol.* Oct 1994;84(4):591-597. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090399>.
43. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol.* May 1995;85(5 Pt 1):680-686. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7724095>.
44. Heard I, Jeannel D, Bergeron C, Saada M, Henrion R, Kazatchkine MD. Lack of behavioural risk factors for squamous intraepithelial lesions (SIL) in HIV-infected women. *Int J STD AIDS.* Jun 1997;8(6):388-392. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179650>.
45. Delmas MC, Larsen C, van Bentem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS.* Aug 18 2000;14(12):1775-1784. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985315>.
46. Six C, Heard I, Bergeron C, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS.* Jun 18 1998;12(9):1047-1056. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662202>.
47. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* Jul 1 2004;190(1):37-45. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15195241>.
48. Brogly SB, Watts DH, Ylitalo N, et al. Reproductive health of adolescent girls perinatally infected with HIV. *Am J Public Health.* Jun 2007;97(6):1047-1052. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17463385>.
49. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/11-25. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997>.
50. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine.* Apr 2010;46(4 Suppl):S20-26. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307840>.
51. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sexual health.* Sep 2010;7(3):244-252. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719211>.
52. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol.* Apr 2009;113(4):917-924. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305339>.
53. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* Apr 1 2009;124(7):1626-1636. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115209>.
54. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med.* Aug 9 2010;170(15):1337-1345. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696958>.
55. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer.* Jul 1 2008;123(1):187-194. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435450>.
56. Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, Chiasson MA, Wright TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* Nov 1 2004;190(9):1685-1691. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478076>.
57. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *Journal of the American Academy of Dermatology.* Apr 2005;52(4):603-608. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793509>.

58. Palefsky JM, Holly EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. Sep 2 2005;19(13):1407-1414. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103772>.
59. Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. May 2004;190(5):1241-1248. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167825>.
60. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet*. Jan 12 2002;359(9301):108-113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11809252>.
61. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, Group HIVERS. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. May 2006;107(5):1023-1028. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648406>.
62. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. Jul 21 2004;96(14):1070-1076. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265968>.
63. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis*. Mar 2010;201(5):681-690. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105077>.
64. King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2002;34(5):641-648. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11803508>.
65. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet*. May 5 2001;357(9266):1411-1412. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356441>.
66. Greenspan D, Gange SJ, Phelan JA, et al. Incidence of oral lesions in HIV-1-infected women: reduction with HAART. *Journal of dental research*. Feb 2004;83(2):145-150. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742653>.
67. Hamza OJ, Matee MI, Simon EN, et al. Oral manifestations of HIV infection in children and adults receiving highly active anti-retroviral therapy [HAART] in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC oral health*. 2006;6:12. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916469>.
68. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. May 10 2007;356(19):1944-1956. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494927>.
69. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. May 10 2002;51(RR-6):1-78. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12184549>.
70. Food and Drug Administration. Product approval information – licensing action, package insert. hc2 High-Risk HPV DNA Test, Accessed April 23, 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/P890064S009c.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P890064S009c.pdf).
71. Food and Drug Administration. Product approval information – licensing action, package insert. Cervista™ HPV HR test, Accessed April 23, 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf8/P080014c.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080014c.pdf).
72. Food and Drug Administration. Product approval information – licensing action, package insert. Cervista™ 16/18 test, Accessed April 23, 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf8/P080015c.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080015c.pdf).
73. Moyer VA, Force USPST. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. Jun 19 2012;156(12):880-891, W312. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711081>.
74. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: A review of current American cancer society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*. Mar 2013;63(2):87-105. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235>.
75. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. Oct 2007;197(4):346-355. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904957>.
76. Massad LS, Schneider MF, Watts DH, et al. HPV testing for triage of HIV-infected women with papanicolaou smears read as atypical squamous cells of uncertain significance. *J Womens Health (Larchmt)*. Mar 2004;13(2):147-153. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072728>.
77. Kirby TO, Allen ME, Alvarez RD, Hoesley CJ, Huh WK. High-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia at time of atypical squamous cells of undetermined significance cytologic results in a



- population with human immunodeficiency virus. *J Low Genit Tract Dis.* Oct 2004;8(4):298-303. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15874876>.
78. Paaavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* Jul 25 2009;374(9686):301-314. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586656>.
  79. Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* May 10 2007;356(19):1915-1927. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>.
  80. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* Oct 27 2011;365(17):1576-1585. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>.
  81. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* Feb 3 2011;364(5):401-411. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288094>.
  82. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* May 19 2007;369(9574):1693-1702. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512854>.
  83. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* May 10 2007;356(19):1928-1943. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>.
  84. Centers for Disease C, Prevention. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Dec 23 2011;60(50):1705-1708. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189893>.
  85. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Oct 2010;55(2):197-204. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20574412>.
  86. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* Oct 15 2010;202(8):1246-1253. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812850>.
  87. Kish LS, McMahon JT, Bergfeld WF, Pelachyk JM. An ancient method and a modern scourge: the condom as a barrier against herpes. *Journal of the American Academy of Dermatology.* Nov 1983;9(5):769-770. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685737>.
  88. Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, Dunne EF, Stone KM, Giuliano AR. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* Aug 15 2010;202(3):445-451. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569156>.
  89. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis.* Nov 2002;29(11):725-735. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12438912>.
  90. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* Dec 10 2003;107(5):811-816. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566832>.
  91. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* Dec 10 2003;107(5):804-810. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566831>.
  92. Hankins C, Coutlee F, Lapointe N, et al. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. Canadian Women's HIV Study Group. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* Jan 26 1999;160(2):185-191. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9951439>.
  93. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bulletin of the World Health Organization.* Jun 2004;82(6):454-461. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356939>.
  94. Kelvin EA, Smith RA, Mantell JE, Stein ZA. Adding the female condom to the public health agenda on prevention of HIV and other sexually transmitted infections among men and women during anal intercourse. *Am J Public Health.* Jun 2009;99(6):985-987. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372513>.
  95. Macaluso M, Blackwell R, Jamieson DJ, et al. Efficacy of the male latex condom and of the female polyurethane condom barriers to semen during intercourse: a randomized clinical trial. *American journal of epidemiology.* Jul 2007;166(1):88-96. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420182>.

96. French PP, Latka M, Gollub EL, Rogers C, Hoover DR, Stein ZA. Use-effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sex Transm Dis.* May 2003;30(5):433-439. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12916135>.
97. Waugh M. The role of condom use in sexually transmitted disease prevention: facts and controversies. *Clin Dermatol.* Sep-Oct 2010;28(5):549-552. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20797517>.
98. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis.* Jan 1 2009;199(1):14-19. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086814>.
99. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med.* Mar 26 2009;360(13):1298-1309. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321868>.
100. Serwadda D, Wawer MJ, Makumbi F, et al. Circumcision of HIV-infected men: effects on high-risk human papillomavirus infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* May 15 2010;201(10):1463-1469. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20370481>.
101. Gray RH, Serwadda D, Kong X, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* May 15 2010;201(10):1455-1462. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20370483>.
102. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer.* Mar 15 2009;124(6):1251-1257. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19089913>.
103. Lu B, Wu Y, Nielson CM, et al. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* Feb 1 2009;199(3):362-371. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133808>.
104. Nielson CM, Schiaffino MK, Dunne EF, Salemi JL, Giuliano AR. Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners. *J Infect Dis.* Jan 1 2009;199(1):7-13. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086813>.
105. Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, et al. Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men. *J Infect Dis.* May 1 2010;201(9):1340-1343. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350160>.
106. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Circumcision and human papillomavirus infection in men: a site-specific comparison. *J Infect Dis.* Mar 15 2008;197(6):787-794. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284369>.
107. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* Jul 2005;14(7):1710-1716. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030106>.
108. Saibishkumar EP, Crook J, Sweet J. Neonatal circumcision and invasive squamous cell carcinoma of the penis: a report of 3 cases and a review of the literature. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada.* Feb 2008;2(1):39-42. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542727>.
109. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics.* Mar 2000;105(3):E36. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699138>.
110. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer.* Sep 10 2005;116(4):606-616. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15825185](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15825185).
111. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst.* Jan 6 1993;85(1):19-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380060>.
112. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* Apr 11 2002;346(15):1105-1112. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948269>.
113. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Papadimitriou A, Giannikos L. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *European journal of gynaecological oncology.* 1997;18(3):188-191. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174833>.
114. Paramsothy P, Duerr A, Heilig CM, et al. Abnormal vaginal cytology in HIV-infected and at-risk women after hysterectomy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Apr 15 2004;35(5):484-491. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021313>.

115. Petry KU, Kochel H, Bode U, et al. Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol*. Jan 1996;60(1):30-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8557224>.
116. Chiasson MA, Ellerbrock TV, Bush TJ, Sun XW, Wright TC, Jr. Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. May 1997;89(5 Pt 1):690-694. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166302>.
117. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. May 19 1999;281(19):1822-1829. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340370>.
118. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatologic therapy*. Jan-Feb 2005;18(1):67-76. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842614>.
119. Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A, et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis*. Aug 2002;29(8):427-435. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12172526>.
120. De Panfilis G, Melzani G, Mori G, Ghidini A, Graifemberghi S. Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls. *Sex Transm Dis*. Mar 2002;29(3):121-125. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875372>.
121. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. Dec 17 2010;59(RR-12):1-110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
122. Baccaglioni L, Atkinson JC, Patton LL, Glick M, Ficarra G, Peterson DE. Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. Mar 2007;103 Suppl:S50 e51-A. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379155>.
123. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, Schuler JM, Lampman RM. Perianal Bowen's disease and anal intraepithelial neoplasia: review of the literature. *Diseases of the colon and rectum*. Jul 1999;42(7):945-951. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411443>.
124. Webber J, Fromm D. Photodynamic therapy for carcinoma in situ of the anus. *Archives of surgery*. Mar 2004;139(3):259-261. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006881>.
125. Scholefield JH. Treatment of grade III anal intraepithelial neoplasia with photodynamic therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum*, 2003; 46(11):1555-1559. *Techniques in coloproctology*. Nov 2004;8(3):200. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654532>.
126. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Diseases of the colon and rectum*. May 2005;48(5):1042-1054. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868241>.
127. Graham BD, Jetmore AB, Foote JE, Arnold LK. Topical 5-fluorouracil in the management of extensive anal Bowen's disease: a preferred approach. *Diseases of the colon and rectum*. Mar 2005;48(3):444-450. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15747068>.
128. Fox PA, Nathan M, Francis N, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS*. Sep 24 2010;24(15):2331-2335. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729710>.
129. Stier EA, Baranoski AS. Human papillomavirus-related diseases in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. Sep 2008;20(5):541-546. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106657>.
130. Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. Dec 20 2006;24(36):5630-5636. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179101>.
131. Wright TC, Jr., Koulos J, Schnoll F, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol*. Nov 1994;55(2):253-258. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7959293>.
132. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. Mar 1996;87(3):338-344. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598951>.
133. Maiman M, Watts DH, Andersen J, Clax P, Merino M, Kendall MA. Vaginal 5-fluorouracil for high-grade cervical dysplasia in human immunodeficiency virus infection: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. Dec 1999;94(6):954-961. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576182>.
134. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. Dec 1986;68(6):795-799. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3785792>.

135. Morrison EA, Gammon MD, Goldberg GL, Vermund SH, Burk RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *Int J Gynaecol Obstet.* Aug 1996;54(2):125-130. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236309>.
136. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British journal of cancer.* Apr 2000;82(7):1332-1338. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755410>.
137. Audisio T, Roca FC, Piatti C. Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* Mar 2008;100(3):275-276. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035356>.
138. Einarson A, Costei A, Kalra S, Rouleau M, Koren G. The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: a case series. *Reprod Toxicol.* Jan 2006;21(1):1-2. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039826>.
139. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* Apr 2003;101(4):645-652. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12681865>.
140. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* May 1999;180(5):1110-1114. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329863>.
141. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol.* May 1997;176(5):1039-1045. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166165>.
142. Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 1998;178(2):365-373. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500501>.
143. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol.* Jan 1998;91(1):92-96. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464728>.
144. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol.* Apr 1999;93(4):475-479. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10214817>.
145. Bulletins—Gynecology ACoP. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* Dec 2010;116(6):1492-1509. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099636>.
146. Orr JW, Jr., Barrett JM, Orr PF, Holloway RW, Holimon JL. The efficacy and safety of the cytobrush during pregnancy. *Gynecol Oncol.* Mar 1992;44(3):260-262. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1541438>.
147. Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* Dec 2009;114(6):1179-1188. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935017>.

## Вірусний гепатит В

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Вірус гепатиту В (ВГВ) – головна причина хронічного захворювання печінки в світі (1, 2). Загалом у світі та в Північній Америці приблизно у 10% ВІЛ-інфікованих пацієнтів є ознаки хронічної ВГВ-інфекції (3–5).

В країнах із низькою частотою ендемічної хронічної ВГВ-інфекції передача вірусу відбувається, переважно, при статевих контактах та ін'єкційному введенні наркотиків, натомість експозиція в перинатальний період або в ранньому дитинстві – шлях передачі ВГВ в регіонах із високим поширенням захворювання. Хоча основні шляхи передачі вірусу є подібними до шляхів передачі ВІЛ, ВГВ є більш контагіозним, ніж ВІЛ (1, 2, 6). Середня тривалість періоду інкубації ВГВ становить 90 днів (діапазон: 60–150 днів) від експозиції до появи жовтяниці, та 60 днів (діапазон: 40–90 днів) від експозиції до збільшення активності печінкових ферментів. Виявлені різні генотипи ВГВ (А–Н), із різним географічним розподілом. Вірус генотипу А найчастіше виявляють у пацієнтів країн Північної Америки та Західної Європи.

### Клінічні маніфестації

При гострій інфекції можливий безсимптомний перебіг. Можливими симптомами є біль в правому верхньому квадранті черева, нудота, блювота, лихоманка та артралгія, супроводжувані жовтяницею або без неї. У більшості пацієнтів із хронічною ВГВ-інфекцією немає симптомів, або спостерігаються неспецифічні симптоми, наприклад втомлюваність, аж до розвитку цирозу та ознак портальної гіпертензії (як-от асцит, кровотеча із варикозних вен, коагулопатія, жовтяниця або енцефалопатія печінки). На ранніх етапах гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) симптоми відсутні; як правило, але не завжди, патологія розвивається на фоні цирозу, асоційованого із гепатитом В або гепатитом С.

### Діагностика

Необхідне тестування усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів на наявність ВГВ-інфекції. Початкове тестування включає серологічні методи для виявлення поверхневого антигену (HBsAg), антитіл до ядерного антигену вірусу гепатиту В (анти-HBc, сумарні), та антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (анти-HBs). При гострій інфекції, HBsAg виявляють через 4 тижні (діапазон: 1–9 тижнів) після експозиції, антитіла імуноглобуліни М до ядерного антигену вірусу (анти-HBc), як правило, виявляють після появи симптомів.

Хронічна ВГВ-інфекція визначається як персистента наявність HBsAg, виявленого за результатами двох досліджень, проведених із принаймні з 6-місячним інтервалом. Пацієнтам із хронічною ВГВ-інфекцією слід проводити подальші дослідження, для виявлення «е» антигену ВГВ (HBeAg), антитіл до HBeAg (анти-HBe), та ДНК ВГВ. Активний хронічний гепатит, HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний, відрізняється від неактивного захворювання наявністю високого рівня ДНК ВГВ в сироватці крові, а також персистентним або змінним підвищенням активності аланінтрансамінази (АЛТ). Пацієнти із захворюванням в анамнезі є HBsAg-негативними, та позитивними за анти-HBs та анти-HBe.

Наявність в сироватці крові антитіл, тобто анти-HBc та анти-HBs, є підтвердженням зникнення інфекції. У окремих пацієнтів виявляють лише анти-HBc, що, як правило, свідчить про перенесену раніше ВГВ-інфекцію із істотною втратою анти-HBs, або, в країнах із низькою поширеністю захворювання, як от у Сполучених Штатах, є наслідком хибно-позитивного результату (7, 8). Клінічна значущість ізольованого виявлення анти-HBc не встановлена (7–10), але може свідчити про хронічну інфекцію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, отже потрібний

аналіз вмісту ДНК ВГВ (7, 8, 11). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів частіше виявляють лише анти-НВс, зокрема при наявності супутнього вірусного гепатиту С (ВГС) (12). Окремі спеціалісти рекомендують проведення аналізу для перевірки вмісту ДНК ВГВ ВІЛ-інфікованим пацієнтам вразі ізольованого виявлення анти-НВс. При виявленні ДНК ВГВ, пацієнтам слід призначити лікування в зв'язку із хронічним захворюванням; при негативному результаті аналізу підозра на ВГВ зберігається, пацієнтам необхідна відповідна вакцинація (дивись нижче).

#### ***Діагностика прогресування захворювання та роль біопсії печінки***

ВІЛ-інфекція асоціюється із зростанням вмісту вірусу гепатиту В у крові, та зниженням швидкості елімінації вірусу після гострої ВГВ-інфекції. При ізольованій ВГВ-інфекції супресія ДНК ВГВ, сероконверсія анти-НВе, втрата НВsAg та поява анти-НВs асоціюються із зниженням частоти цирозу, ГЦК (13–16) та збільшенням прогнозу виживання (17–20). Дані, які характеризують прогностичну цінність цих параметрів у осіб із поєднаною ВІЛ/ВГВ інфекцією, означають, що ВІЛ-інфіковані пацієнти із хронічною ВГВ-інфекцією в Сполучених Штатах набули ВГВ-інфекцію в дорослому віці; для них є найбільшою ймовірністю наявності НВеAg в концентрації, вищій за рівень виявлення (21, 22), менша частота сероконверсії, із утворенням анти-НВе, та збільшенням ризику захворювань печінки та смертності внаслідок цих захворювань (23).

Результатом ВГВ-інфекції є динамічне захворювання із кількома фазами, асоційованими із активним або неактивним хронічним гепатитом. Фази захворювання відрізняються у пацієнтів, інфікованих в ранньому дитинстві, та хворих, інфікованих в дорослому віці. Клінічним спеціалістам слід вміти діагностувати такі фази при ізольованій інфекції, щоб виявляти пацієнтів, які потребують лікування, а не лише моніторингу. При поєднаній ВІЛ/ВГВ-інфекції потрібні моніторинг та лікування в зв'язку з обома інфекціями.

У НВеAg-серопозитивних пацієнтів із ізольованою ВГВ-інфекцією, як правило, виявляється високий вміст ДНК ВГВ ( $> 20\,000$  МО/мл) та збільшена активність АЛТ. Однак, вразі інфікування в перинатальний період або в ранньому дитинстві, у пацієнтів, як правило, спостерігається фаза імунної толерантності із наявністю НВеAg, нормальним вмістом АЛТ, високим вмістом ДНК ВГВ, за незначного захворювання печінки або його відсутності. У таких пацієнтів можливий розвиток НВеAg-позитивного хронічного гепатиту В із підвищенням вмісту АЛТ, для них зберігається ризик ГЦК, цирозу, та загострення гепатиту В (24).

В окремих випадках підвищення рівня АЛТ може передувати зниженню вмісту ДНК ВГВ, супроводжуваного анти-НВе сероконверсією, тобто зникненням НВеAg та появою анти-НВе. Анти-НВе сероконверсія, як правило, означає завершення активного захворювання, пацієнт надалі класифікується як носій інфекції (24). Такий перехід може відбуватись спонтанно або внаслідок ефективного лікування ВГВ. Частота спонтанної сероконверсії, в НВеAg негативний статус, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є меншою, ніж у пацієнтів із ізольованою інфекцією. Неактивний хронічний гепатит В характеризується відсутністю НВеAg, нормальним вмістом АЛТ, та вмістом ДНК ВГВ  $< 2000$  МО/мл. У пацієнтів із неактивним захворюванням залишається ризик реактивації ВГВ та розвитку ГЦК, але такий ризик є меншим, ніж при активній реплікації ВГВ. Однак повторне збільшення активності печінкових ферментів може свідчити про НВеAg-негативний хронічний гепатит В, унаслідок мутацій базального ядра та на прекоровій ділянці ДНК вірусу. Всупереч меншому вмісту ДНК ВГВ, у НВеAg-негативних пацієнтів спостерігається постійне, хоча і різної інтенсивності, прогресування захворювання, із коливаннями вмісту ДНК ВГВ (24). Отже, за відсутності НВеAg пацієнтам потрібний постійний моніторинг вмісту АЛТ та ДНК ВГВ в сироватці крові.

Після діагностування хронічної ВГВ-інфекції потрібне проведення загального аналізу крові, визначення вмісту АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ), альбуміну та білірубину,

протромбінового часу, одразу та надалі через кожні 6 місяців, для визначення ступеня важкості та прогресування захворювання печінки. У пацієнтів із хронічним гепатитом В збільшений ризик розвитку ГЦК, тому рекомендовані візуалізуючі дослідження через кожні 6 місяців за наявності цирозу; чоловікам азійського походження, віком понад 40 років; жінкам азійського походження, віком понад 50 років; чоловікам, віком понад 20 років, із країн Африки, розташованих на південь від Сахари, оскільки для цих категорій пацієнтів збільшений ризик прогресування захворювання (24).

Персистентні аномалії вмісту АЛТ низького рівня можуть асоціюватись із серйозним захворюванням печінки, хоча за цирозу можливий і нормальний вміст АЛТ. Тимчасові або постійні підвищення вмісту АЛТ в сироватці крові можливі до зникнення HBeAg, після припинення анти-ВГВ терапії, а також за розвитку резистентності ВГВ до лікарських засобів.

Біопсія печінки із гістологічним дослідженням – важливий інструмент для визначення активності і стадії хронічного гепатиту В, вона забезпечує отримання важливої інформації стосовно прогресування захворювання, вибору належного лікування, виключення інших захворювань. Однак рішення про проведення біопсії печінки пацієнтам із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією слід приймати індивідуально, враховуючи рекомендації Міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення щодо початку антиретровірусної терапії (АРТ), із застосуванням анти-ВГВ засобів, незалежно від вмісту клітин CD4 лімфоцитів (CD4 клітин) (25). Неінвазивні методи (еластометрія та визначення біохімічних індексів сироватки крові) визначення фіброзу печінки є перспективними, однак вони ще не валідовані для діагностування пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією (26-28).

### **Запобігання зараженню**

ВГВ передається, головню, при попаданні на шкіру або слизові оболонки інфікованої крові чи рідин організму. Таким чином, ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід надавати інформацію щодо ризиків ВГВ, рекомендувати уникати діяльності, яка сприяє зараженню (АІІ). При консультації слід підкреслювати ризик зараження, пов'язаний із повторним використанням шприців та голочок, татуванням та пірсингом, а також із незахищеними сексуальними контактами.

### **Профілактика захворювання**

Потрібне скринінгове обстеження усіх членів родини та сексуальних партнерів пацієнтів із ВГВ-інфекцією, усім чутливим особам потрібне введення вакцин проти гепатиту А та В, незалежно від наявності ВІЛ-інфекції (АІІ). Імунізація проти гепатиту В є найбільш ефективним методом запобігання ВГВ-інфекції та її наслідкам. Усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за відсутності хронічного гепатиту В або імунітету до ВГВ, слід проводити вакцинацію із введенням вакцини проти гепатиту В (АІІ) або комбінованої вакцини проти гепатиту А та В (АІІ). Усіх пацієнтів без імунітету, із групи високого ризику зараження гепатитом В, слід щорічно перевіряти для виявлення як імунітету до ВГВ, так і інфекції; такі ж рекомендації і для пацієнтів, яким проводиться діаліз (29–32).

Скринінг перед вакцинацією повинен включати аналізи на HBsAg, анти-HBs та анти-HBc. Пацієнти, серопозитивні за анти-HBc та анти-HBs, перехворіли, та не потребують вакцинації. Ізольована наявність анти-HBs на рівні > 10 МО/мл також є ознакою серопротекції, як правило, внаслідок попередньої вакцинації (30), і подальша вакцинація не потрібна. Потреба вакцинації осіб, із виявленим ізольованим анти-HBs, визначена гірше. Можливий і хибно-позитивний результат, але така картина може свідчити про захворювання в далекому минулому, із втратою анти-HBs (33). У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів, при ізольованій наявності анти-HBs та відсутності ДНК ВГВ, імунітет до ВГВ відсутній. Потрібна їхня вакцинація: введення повної серії вакцини проти гепатиту В, із подальшою перевіркою на визначення вмісту анти-HBs (ВІІ)

(34–35).

Ступінь та тривалість імунотенного захисту, які забезпечує вакцинація проти гепатиту В, у ВІЛ-інфікованих дорослих (36), вірогідно, нижчі, ніж у ВІЛ-серонегативних здорових дорослих (37–40). Чинники, що асоціюються із гіршою відповіддю на вакцину, такі: низький вміст CD4 клітин (38, 41–46), наявність РНК ВІЛ на рівні, вищому за межу визначення (42, 46, 47), супутня інфекція ВГС, прихована ВГВ-інфекція (рідкісний випадок, клінічна значущість якого не визначена), а також загальний стан здоров'я пацієнта (34, 48–53). Враховуючи ці дані, рекомендована рання вакцинація ВІЛ-інфікованих пацієнтів, до того як вміст CD4 клітин знижується до рівня  $< 350$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ). Втім, пацієнтам, які звертаються до лікаря після істотного зниження вмісту CD4 клітин, вакцинацію не слід відкладати до збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 350$  клітин/мм<sup>3</sup>, оскільки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можлива відповідь на вакцинацію і за вмісту CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ). Враховуючи гіршу відповідь на вакцинацію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо порівнювати із такою у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, слід визначати титр анти-НВs за 1 місяць після завершення серійної вакцинації. Пацієнтам із вмістом анти-НВs, на рівні  $< 10$  МО/мл рекомендована друга серія вакцинації (ВІІ), хоча окремі спеціалісти рекомендують відтермінування повторної вакцинації до стабільного збільшення вмісту CD4 клітин завдяки АРТ (СІІІ). Окремі експерти рекомендують введення подвійної дози (40 мкг) вакцини, оскільки в одному дослідженні було встановлено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вмістом CD4 клітин  $> 350$  клітин/мм<sup>3</sup> спостерігається покращена відповідь такою дозою при вакцинації 0, 1 та 6 місяців (СІІІ) (41). Попри дослідження інших методів для покращення відповіді, наприклад, збільшення кількості доз (38), введення комбінованої вакцини проти гепатиту А та В (54, 55), та проведення допоміжної терапії, наразі отримані дані є недостатніми, щоби рекомендувати широке застосування цих методів. Потрібні додаткові дослідження для визначення оптимальної стратегії вакцинації пацієнтів із важким імунodefіцитом. Як правило, серію вакцинації слід починати за першого ж звернення пацієнта, незалежно від вмісту CD4 клітин.

Вакцинація проти гепатиту А рекомендована усім пацієнтам із відсутністю антитіл до вірусу гепатиту А, із хронічним захворюванням печінки, чоловікам нетрадиційної сексуальної орієнтації, та ін'єкційним наркоманам (АІІІ). Відповідь на вакцинацію проти гепатиту А є зниженою у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вмістом CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (3, 57, 58). Відповідь, наявність антитіл, слід перевіряти через 1 місяць після вакцинації. За відсутності імуноглобуліну G до вірусу гепатиту А, потрібне проведення повторної вакцинації після збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІІ).

Пацієнтам із хронічним гепатитом В слід радити відмовитись від споживання алкоголю (АІІІ).

### **Лікування захворювання**

Кінцева мета лікування поєднаної ВІЛ/ВГВ-інфекції така ж, як і при ізольованій ВГВ-інфекції: запобігання прогресуванню захворювання для зниження зумовлених ВГВ захворюваності та смертності. Лікування ВГВ з цією метою тісно пов'язане з лікуванням ВІЛ.

Загалом лікування ВГВ призначене пацієнтам із активним ВГВ-захворюванням (24). Анти-ВГВ терапія призначена при збільшеному вмісті АЛТ та вмісті ДНК ВГВ  $> 2000$  міжнародних одиниць/мл, або за наявності значного фіброзу (АІ) (24). Лікування необхідне також пацієнтам із важким захворюванням печінки або цирозом. Додаткова інформація стосовно лікування ВГВ подана в настанові Американської Асоціації досліджень захворювань печінки (24). Усім пацієнтам із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією потрібне проведення АРТ із застосуванням препаратів, активних щодо ВІЛ та ВГВ, незалежно від вмісту CD4 клітин або статусу лікування в зв'язку із ВГВ (АІІ).

Пацієнтам із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією в курс АРТ слід включати два препарати,



активних до ВГВ, бажано - тенофовір та емтріцитабін, незалежно від вмісту ДНК ВГВ (АІІ). Така схема знижує ймовірність запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС). Обґрунтування цієї рекомендації полягає в потребі запобігання СВІС (дивись наступний розділ) та відсутності схем АРТ, не активних щодо ВГВ.

Якщо пацієнт відмовляється від АРТ, можливості ізольованого лікування в зв'язку із ВГВ-інфекцією майже відсутні. Засоби, активні безпосередньо щодо ВГВ, не можна застосовувати без проведення повної супресивної АРТ. Це пояснюється тим, що більшість препаратів, активних проти ВГВ, мають певну активність також і проти ВІЛ (анти-ВГВ засоби, як-от тенофовір, ентекавір, емтріцитабін, ламівудин, адефовір та, ймовірно, телбівудин), але при їхньому застосуванні без більш сильнодіючих анти-ВІЛ засобів, можливий розвиток резистентності ВІЛ до лікарських засобів (АІ). Альтернативною ВГВ-терапією для пацієнтів, які відмовляються від АРТ, є введення пегільованого інтерферону (ІФН) протягом 48 тижнів (дивись нижче).

Керівництво Міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення щодо лікування ВІЛ рекомендує застосування комбінованого препарату тенофовіру/емтріцитабіну у фіксованій дозі, нуклеотидного/нуклеозидного інгібіторів зворотної транскриптази (NRTI) як основи терапії для пацієнтів, які не отримували АРТ раніше (25). Оскільки обидва NRTI препарати мають анти-ВГВ активність, їхньому застосуванню слід надавати перевагу і при лікуванні пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією (АІІІ). Тенофовір активний щодо диких штамів ВГВ та штамів, резистентних до ламівудину. Дослідження, проведені із залученням пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією (більшість із ламівудин-резистентним ВГВ), свідчать про середнє зниження вмісту ДНК ВГВ, на  $4 \log_{10}$  (59–64). Тенофовір характеризується високим генетичним бар'єром резистентності. Проте нефротоксичний вплив, асоційований із тенофовіром, може обмежувати його застосування. Пацієнтам із порушенням ниркових функцій або із високим ризиком розвитку порушення ниркових функцій, в схему повної супресивної АРТ слід включати ентекавір (ВІІІ). Постійного застосування ламівудину або емтріцитабіну, як єдиного активного щодо ВГВ засобу, **слід уникати** через високу частоту вибіркового мутацій, що забезпечують резистентність ВГВ до лікарського засобу (АІ).

#### ***Альтернативні методи лікування ВГВ-інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не отримують АРТ***

Для пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією, які не отримують АРТ та відповідають критеріям призначення проти-ВГВ терапії, рекомендовані пегільований інтерферон-альфа-2а, ізольовано, або адефовір, ізольовано, як єдині варіанти, не пов'язані із ризиком розвитку резистентності до антиретровірусних засобів (СІІІ). Однак дані щодо ізольованого застосування цих засобів в терапії пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією обмежені. НВеAg-позитивним пацієнтам, інфікованим генотипом А ВГВ, на ранньому етапі захворювання печінки за високого рівня АЛТ, ймовірно, найкориснішим є проведення 48-тижневого курсу пегільованого інтерферону-альфа (СІІІ). Ізольоване застосування адефовіру характеризується обмеженою цінністю, через меншу активність та більший ризик вибіркового мутацій, які забезпечують резистентність, якщо порівнювати із аналогами ВГВ нуклеоз(т)идів (24). Застосування тенофовіру, ентекавіру, ламівудину, емтріцитабіну та телбівудину не рекомендоване за відсутності АРТ, через можливість розвитку мутацій та появи резистентного ВІЛ (65, 66). Якщо немає показань до лікування в зв'язку із ВГВ-інфекцією, потрібний постійний моніторинг та оцінка ризику захворювань печінки й смертності внаслідок таких захворювань. Адже ВГВ-інфекція є динамічною, і з часом можливі зміни.

***Коментар робочої групи:*** на момент написання клінічної настанови в Україні ентекавір і адефовір не зареєстровані як лікарські засоби.

Більшості пацієнтів, які отримують АРТ, потрібне проведення анти-ВГВ терапії протягом усього життя (СІІІ), через можливий рецидив після відповіді, зокрема, за низького вмісту CD4 клітин, а також з огляду на інформацію про загострення гепатиту після відміни ламівудину пацієнтам, у яких не були досягнуті кінцеві показники лікування, можлива екстраполяція цих даних на випадки застосування інших лікарських засобів, активних щодо ВГВ (38, 67–69). Тривалість курсу пегільованого інтерферону альфа має становити 48 тижнів.

У окремих пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією є також і хронічна ВГС-інфекція. Інформація стосовно лікування поєднаної ВГВ/ВГС/ВІЛ-інфекції обмежена. Оскільки при ВГВ, ВГС та ВІЛ швидше відбувається прогресування фіброзу печінки, зростає ризик розвитку ГЦК та смерті (70–72), за можливості слід призначати лікування проти обох вірусів. За проведення АРТ, в схему слід включати анти-ВГВ засоби (як описано вище) та відповідні анти-ВГС засоби (дивись розділ «Вірусний гепатит С») (СІІІ). Якщо неможливо провести АРТ, слід розглянути доцільність терапії із застосуванням інтерферону альфа, засобу із високою активністю щодо ВГС та ВГВ (СІІІ).

### **Особливості початку АРТ**

Незалежно від вмісту CD4 клітин, проведення АРТ наполегливо рекомендоване усім пацієнтам із поєднаною ВІЛ та ВГВ-інфекцією (АІІ). Як уже зазначалось, рекомендована схема АРТ із включенням засобів, активних щодо обох вірусів (АІІ).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Щоб запобігти розвитку резистентних до лікарських засобів варіантів вірусу та оцінити відповідь у пацієнтів, які отримують аналоги нуклеоз(т)идів, потрібний моніторинг із визначенням вмісту ДНК ВГВ, з інтервалом у 12 тижнів. Визначення HBeAg у HBeAg-позитивних пацієнтів потрібно проводити через кожні 6 місяців. Відповідь на лікування визначається таким чином:

- Відсутність первинної відповіді визначається як зниження рівня ДНК ВГВ на  $< 1 \log_{10}$  через 12 тижнів (73).
- Повна вірусологічна відповідь визначається як негативний результат визначення вмісту ДНК ВГВ, методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі через 24–48 тижнів (73).
- Вміст ДНК ВГВ через 24 тижні на рівні, нижчому за межу визначення, є вірогідним прогностичним фактором зниження ризику розвитку резистентності до лікарських засобів (74).
- Часткова вірусологічна відповідь визначається як зниження рівня ДНК ВГВ на  $\geq 1 \log_{10}$ , але при вмісті, вищому за межу визначення, через 24 тижні (73).
- Збереження вірусологічної відповіді – відповідь, наявна лише за отримання терапії, а стабільна вірусологічна відповідь – відповідь, наявна через 6 місяців по завершенні терапії.

Для HBeAg-позитивних пацієнтів зникнення HBeAg також є показником вірусологічної відповіді. Іншими маркерами, які свідчать про успіх лікування, є покращення гістологічних характеристик печінки, за результатами біопсії або неінвазивних методів; нормалізація активності амінотрансфераз в сироватці крові; а також, після зникнення HBeAg, поява анти-HBe. Стабільна відсутність HBsAg окремими спеціалістами також класифікується, як повна відповідь; втім така бажана серологічна відповідь спостерігається нечасто (24).

Головні типи токсичного впливу ІФН-альфа (пегільованого або стандартного) описані в розділі, присвяченому ВГС.

**Аналоги нуклеоз(т)идів:** спостерігались випадки токсичного впливу на нирки при застосуванні тенофовіру, зокрема збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові або порушення функцій ниркових каналців; обидві реакції частіше спостерігаються у ВІЛ-

інфікованих пацієнтів із нирковою недостатністю або за тривалого приймання препарату. Вміст електролітів та креатиніну в сироватці крові слід перевіряти перед початком терапії та надалі – кожні 3–6 місяців, аналіз сечі слід проводити кожні 6 місяців. Оскільки токсичний вплив на нирки є оборотним, за ознак токсичного впливу на нирки слід призначати альтернативну анти-ВГВ терапію (AI). Застосовуючи тенофовір у терапії пацієнтів із нирковою недостатністю, потрібно коригувати дозу згідно з рекомендаціями, поданими у інструкції на препарат.

Ентекавір-асоційований лактоацидоз спостерігається нечасто, однак є підтвердження такої реакції у пацієнтів із ВГВ моноінфекцією та цирозом (75). За отримання телбівудину можливе збільшення вмісту креатинфосфокінази (КФК) до рівня в 7 разів вищого за верхню межу норми, є підтвердження кількох випадків міопатії (76). Отже, вміст КФК слід визначати до початку терапії, через кожні 3–6 місяців, а також за появи несприятливих симптомів з боку м'язово-скелетної системи. При підвищенні рівня КФК телбівудин слід відмінити та призначити інший анти-ВГВ засіб (AI).

Адефовір, при прийманні дозою 30 мг/добу та більше, викликає ушкодження ниркових каналців, але така реакція спостерігається нечасто за його застосування у рекомендованій дозі 10 мг/кг. У пацієнтів із ВГВ моноінфекцією частота випадків збільшення вмісту креатиніну, при прийманні адефовіру протягом 5 років, становить від 3% до 8% (77, 78).

Відміна аналогів нуклеоз(т)идів до досягнення кінцевих терапевтичних показників асоціюється із загостренням гепатиту Приблизно в 30% випадків (79, 80) із втратою користі, забезпеченої попередньою анти-ВГВ терапією, та можливою декомпенсацією захворювання печінки. При продовженні анти-ВГВ терапії, вміст трансаміназ слід перевіряти кожні 6 тижнів протягом перших 3-х місяців, а надалі – через кожні 3 місяці. Вразі загострення захворювання необхідне відновлення анти-ВГВ терапії, що може врятувати життя пацієнта (AIII)

### ***Запальний синдром відновлення імунної системи (СВІС)***

Відновлення функцій імунної системи внаслідок АРТ (або після відміни стероїдів чи хіміотерапії) може призвести до реактивації ВГВ-асоційованого захворювання печінки. За відновлення імунної системи можливе збільшення вмісту амінотрансфераз в сироватці крові, так зване «загострення гепатиту» (81), що є ознакою СВІС у пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією. Маніфестацією СВІС може бути значне збільшення рівня амінотрансфераз у сироватці крові при зростанні вмісту CD4 клітин протягом перших 6–12 тижнів після початку АРТ, із ознаками та симптомами, характерними для гострого гепатиту. Після початку АРТ необхідний ретельний моніторинг рівня амінотрансфераз в сироватці крові; окремі експерти рекомендують перевірку щомісяця протягом перших 3–6 місяців, а надалі – через кожні 3 місяці. За наявності зв'язку між збільшенням вмісту амінотрансфераз та клінічною жовтяницею або синтетичними показниками порушення функцій печінки (збільшене значення Міжнародного нормалізованого співвідношення та низький вміст альбуміну в сироватці крові), потрібна негайна консультація із гепатологом.

Пацієнтам із ВГВ та ВІЛ, які отримують АРТ, необхідне призначення анти-ВГВ терапії, оскільки загострення захворювання може загрожувати життю (AIII). Інтенсивність загострення є більшою у пацієнтів із захворюванням печінки тяжкого ступеня, зокрема, при наявності цирозу (82). Розрізнити гепатотоксичний вплив чи інші причини гепатиту (гострий вірусний гепатит або гострий ВГВ-асоційований гепатит) та СВІС є доволі важко. При зміні антиретровірусних (АРВ) препаратів дуже важливо продовжувати застосовуватизасоби із анти-ВГВ активністю, через ризик СВІС(AIII).

Усі класи АРВпрепаратів асоціюються із гепатотоксичним впливом, підтвердженням якого є значне підвищення рівня амінотрансфераз в сироватці крові (83). АРВ-асоційована

гепатотоксичність може залежати від дози або бути ідіосинкратичною. Ризик гепатотоксичності стійко пов'язується із збільшеним рівнем амінотрансфераз (АЛТ, аспартат амінотрансферази) до початку АРТ, та наявністю супутньої ВГВ або ВГС інфекції до початку АРТ (84–92). Однак всупереч збільшеному ризику гепатотоксичності за наявної супутньої ВГВ або ВГС інфекції, у більшості (80–90%) пацієнтів із поєднаною інфекцією немає ознак гепатотоксичності (87), клінічно значущі випадки гепатотоксичності є рідкісними; вміст амінотрансфераз здебільшого повертається до рівня до початку лікування, навіть при продовженні застосування лікарського засобу, який став причиною реакції (85, 93). Отже, відміна АРТ, як правило, не потрібна за наявності ознак гепатотоксичності, винятком є наявність симптомів підвищеної чутливості (як-от лихоманка, лімфаденопатія, шкірні висипи), симптоматичного гепатиту (наприклад нудота, блювота, біль в животі або жовтяниця), або збільшення вмісту амінотрансфераз в сироватці крові до рівня в 10 разів вищого за верхню межу норми. Однак розвиток жовтяниці асоціюється із важким захворюванням та смертністю, потрібна відміна лікарського засобу, який став причиною реакції (АІІ) (94).

Головною проблемою при збільшенні вмісту АЛТ є диференціація ушкодження печінки, індукованого лікарським засобом та реактивацією гепатиту В, СВІС, резистентності до лікарських засобів, та сероконверсією із зникненням HBeAg. Вразі індукованого лікарським засобом ушкодження печінки, визначення засобу, який викликав реакцію, також є складним. Перевірка історії захворювання та перевірка вмісту в сироватці крові ДНК ВГВ, HBeAg, ДНК ВІЛ та CD4 клітин корисна для диференційного діагнозу. Гістологічне дослідження печінки також сприяє диференціації токсичного впливу лікарських засобів (наприклад, збільшення концентрації еозинофілів) та вірусного гепатиту (наприклад, запалення порталльної зони). При важкому загостренні або підозрі на резистентність ВГВ до лікарських засобів, рекомендована консультація із спеціалістом-гепатологом. Слід перевірити інші причини аномальних результатів лабораторних аналізів, як-от зловживання алкоголем або наркоманія, наявність інших вірусних інфекцій (гепатит А, С, D, E), або неалкогольного стеатогепатиту.

### ***Заходи в разі невдачі терапії***

Невдача анти-ВГВ терапії із застосуванням аналогів нуклеоз(т)идів визначається як відсутність первинної відповіді через 12 тижнів лікування у пацієнтів, які дотримувались рекомендованого режиму анти-ВГВ терапії, або як зростання рівня ДНК ВГВ більш ніж на 1  $\log_{10}$  проти найнижчого визначеного рівня. В обох ситуаціях невдача терапії, як правило, зумовлена резистентністю ВГВ до лікарського засобу, отже, необхідна його заміна (АІ). Чимало експертів рекомендують проведення перевірки чутливості ВГВ. Несхожі механізми зумовлюють резистентність ВГВ до різних класів лікарських засобів: L-нуклеозидів (телбівудину, ламівудину, емтріцитабіну), ациклічних фосфонатів/нуклеотидів (адефовіру та тенофовіру); та третього класу, до якого належить лише ентекавір, кілька мутацій, якими обумовлена резистентність до цього засобу, обумовлюють резистентність і до L-нуклеозидів. Перевірка резистентності сприяє визначенню наслідків порушення рекомендованого терапевтичного режиму та резистентності, діагностиці пацієнтів при відсутності інформації стосовно препаратів, отримуваних пацієнтом раніше, оцінки різних шляхів резистентності до адефовіру, та прогнозування рівня резистентності до ентекавіру.

Анти-ВГВ засоби в формі монотерапії **не слід застосовувати** при лікуванні пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, через ризик розвитку резистентних варіантів і ВІЛ, і ВГВ (АІ). Ізольоване застосування ламівудину (або емтріцитабіну) в зв'язку із ВГВ-інфекцією призводить до появи варіантів ВГВ, резистентність яких зростає із збільшенням тривалості терапії. Швидкість розвитку резистентності до ламівудину становить приблизно 20% на рік у пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією, які отримують ламівудин в формі монотерапії

(95). При підозрі або підтвердженні наявності резистентності до ламівудину, в схему слід включати тенофовір (ВІІІ) (96–98). Оскільки у пацієнтів із ламівудин-резистентним ВГВ можлива перехресна резистентність до інших L-нуклеозидів (телбівудину, емтріцитабіну), ці препарати **не слід застосовувати** в терапії пацієнтів із ламівудин-резистентним ВГВ (АІ). При лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю, потрібне коригування дози аналогів нуклеозидів відповідно до рекомендацій, зазначених в інструкції на препарат та в **Таблиці 8**.

В разі невдачі терапії із застосуванням ентекавіру єдиним обґрунтованим методом є призначення тенофовіру (+/- емтріцитабін), через можливу перехресну резистентність до інших L-нуклеозидів (телбівудину, ламівудину, емтріцитабіну) (АІ).

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні емтріцитабін у вигляді монопрепарату не зареєстрований як лікарський засіб.

В разі невдачі терапії при прийманні тенофовіру, зокрема пацієнтами, які раніше отримували ламівудин або емтріцитабін, можливою альтернативою є ентекавір, особливо, якщо можливе застосування ентекавіру у високій дозі (СІІІ). Однак випадки резистентності до тенофовіру *in vivo* наразі не спостерігались.

За відсутності відповіді ВГВ на пегільований ІФН-альфа, можливе призначення аналогів нуклеоз(т)идів, із дотриманням поданих вище рекомендацій (СІІІ).

Зниження рівня ДНК ВГВ може бути повільним, особливо, за високого вмісту ДНК ВГВ до початку лікування. Рівень ДНК ВГВ, як правило, швидко знижується при отриманні пацієнтом анти-ВГВ засобів, як-от тенофовір, які характеризуються високою активністю та високим генетичним бар'єром резистентності, проте ДНК ВГВ може зберігатись упродовж кількох років, отже, потрібне подальше застосування препарату та моніторинг рівня ДНК ВГВ (ВІІ). Інколи, для підсилення дієвості лікування, додають ентекавір, однак реальна потреба в ньому не з'ясована, враховуючи, що випадки клінічної резистентності до тенофовіру наразі не спостерігались. Попри це пацієнтів із частковою відповіддю (зниження вмісту ДНК ВГВ на  $< 2 \log_{10}$  проти рівня до початку лікування) при отриманні адефовіру або L-нуклеозидів, слід переводити на активніші схеми: застосування тенофовіру з емтріцитабіном або ентекавіром, через ризик розвитку резистентності (ВІІ).

Лікування захворювання печінки кінцевої стадії у пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією проводиться так само, як ВІЛ-серонегативних пацієнтів. Таких пацієнтів слід направляти до спеціаліста гепатолога. Як і у випадку пацієнтів із моноінфекцією, ІФН-альфа **протипоказаний** при захворюванні печінки кінцевої стадії (АІ), тимчасом як аналоги нуклеозидів є безпечними та ефективними (АІ) (95, 99, 100). Усім пацієнтам із асцитом потрібне проведення парацентезу, для запобігання розвитку спонтанного бактеріального перитоніту (СБІ) (101). Терапія в зв'язку із асцитом полягає в обмеженні солі ( $< 2$  г/добу), рекомендованим сечогінним засобом є спіронолактон в комбінації із фуросемідом (у співвідношенні 40 мг фуросеміду : 100 мг спіронолактону) (АІ). Пацієнтам із СБІ в анамнезі, хворим із асцитом та загальним вмістом білків  $< 1$  г/дл, слід призначати профілактичну терапію для запобігання СБІ із застосуванням антибіотиків для перорального застосування, як-от норфлоксацин (400 мг/добу) або триметоприм-сульфаметоксазол (по одній подвійній дозі/добу) (АІ) (102).

Езофагогастроуденоскопію (ЕГД або ендоскопія верхнього відділу травного тракту) слід проводити усім пацієнтам із цирозом при встановленні діагнозу, і надалі – через кожні 1–2 роки, для ідентифікації вен шлунка та стравоходу із значним варикозним розширенням. При виявленні варикозного розширення вен, пацієнтам слід призначати неселективні бета-блокатори, як-от надолол або пропранолол - засоби, які є основою первинної та вторинної профілактики кровотечі із варикозних вен. Перев'язка варикозних вен стравоходу є іншим

варіантом профілактики, зокрема, для пацієнтів, які не переносять бета-блокатори. При печінковій енцефалопатії призначають дієту із вмістом 40 г білка, та дисахариди, що не всмоктуються, як-от лактулоза, та/або антибіотики, наприкладрифаксимін.

Для пацієнтів із ВГВ-асоційованим цирозом збільшується ризик ГКК (103), потрібний їх регулярний скринінг через кожні 6–12 місяців, із рентгенологічним обстеженням, як рекомендовано при ВГВ моноінфекції. Вибір способу обстеження (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, дослідження методом магнітного резонансу) залежить від досвіду лікаря та наявності у пацієнта цирозу. Як правило, перевагу надають УЗД. Супутня ВІЛ-інфекція збільшує ризик ГЦК при ВГВ-асоційованому захворюванні (104), доцільність частішого скринінгу пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією не досліджувалась, отже, не рекомендується. Пацієнти з поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією із декомпенсованим захворюванням печінки та/або ранньою стадією ГЦК є кандидатами для ортотопічної трансплантації печінки. ВІЛ-інфекція не є протипоказанням для трансплантації органа, при отриманні пацієнтом ефективної АРТ (105). Оскільки трансплантація не виліковує від ВГВ-інфекції, після трансплантації необхідне подальше лікування у зв'язку із ВГВ (АІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Як уже зазначалось, більшості пацієнтів слід продовжувати терапію в зв'язку із ВГВ (за винятком терапії із застосуванням пегільованого ІФН) протягом всього життя (СІІІ). Адже можливий рецидив після відповіді, особливо у пацієнтів із низьким вмістом CD4 клітин, а також з огляду на інформацію про загострення гепатиту після відміни ламівудину пацієнтам, у яких не були досягнуті кінцеві показники лікування. Можлива екстраполяція цих даних на випадки застосування інших лікарських засобів, активних щодо ВГВ (38, 67–69).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Вагітним жінкам, зокрема ВІЛ-інфікованим, потрібне проведення скринінгу для визначення вмісту HBsAg, анти-HBc та анти-HBs. Пацієнткам, у яких не виявлені HBsAg та анти-HBs, слід пропонувати вакцинацію від гепатиту В. Під час вагітності можлива лише підтримувальна терапія в зв'язку із симптоматичною гострою ВГВ-інфекцією, особливу увагу слід приділяти підтриманню належного рівня глюкози та нормального статусу зсідання крові. Ризик передчасних пологів та народження недоношеної дитини може збільшитись при гострій ВГВ-інфекції.

Високий вміст ДНК ВГВ у матері корелює із перинатальним зараженням ВГВ, зокрема невдачі пасивної/активної імунопрофілактики ВГВ (106–108). Хоча високе вірусне навантаження має істотне значення, це не єдиний чинник можливості невдачі профілактики. Зокрема це продемонстрував випадок перинатальної передачі ВГВ дитині, всупереч супресії ДНК ВГВ у матері до рівня, нижчого за межу визначення, при прийманні ламівудину до пологів, та належній імунопрофілактиці новонародженого (109).

Проведення АРТ із застосуванням засобів, активних щодо ВІЛ та ВГВ, рекомендоване усім пацієнтам із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією, числі між ними і вагітним жінкам, які потребують лікування в зв'язку із ВГВ, або АРТ для збереження здоров'я матері. Оскільки комбінована АРТ рекомендована усім ВІЛ-інфікованим жінкам під час вагітності, для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини, навіть якщо АРТ не потрібна для збереження здоров'я матері, усім вагітним жінкам із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією слід обирати схему АРТ, в яку включені засоби, активні щодо ВГВ. Підґрунтям для цієї рекомендації є ризик СВІС-асоційованого загострення ВГВ-інфекції після початку АРТ, навіть у жінок із відносно високим вмістом CD4 клітин, за приймання засобів, не активних щодо ВГВ. До того ж, застосування під час вагітності засобів, активних щодо ВГВ, забезпечує зниження рівня ВГВ та, потенційно, знижує ризик невдачі введення імуноглобуліну проти гепатиту В, а також вакцини проти гепатиту В,

для запобігання перинатальній передачі ВГВ плоду. Після пологів показання для продовження застосування антиретровірусних препаратів в терапії матері такі ж, як для усіх дорослих не вагітних жінок. Отже, після початку терапії в зв'язку із ВГВ із застосуванням аналогів нуклеоз(т)идів, терапію слід продовжувати протягом всього життя. Якщо прийом антиретровірусних препаратів відмінюють після пологів, рекомендоване часте проведення тестів для визначення функцій печінки, щоб своєчасно виявити загострення ВГВ-інфекції та негайного відновити лікування в зв'язку із ВІЛ та ВГВ вразі загострення.

Оскільки емтрицитабін, ламівудин та тенофовір активні як стосовно ВІЛ, так і щодо ВГВ, рекомендованою основою терапії для не вагітних пацієнтів, є два NRTI, а саме: тенофовір/емтрицитабін або тенофовір/ламівудин (AI). Із АРВ засобів, активних при гепатиті В, при вагітності найчастіше застосовується ламівудин. За станом на січень 2012, в Реєстрі застосування антиретровірусної терапії під час вагітності зареєстровано понад 4000 випадків застосування ламівудину після першого триместру вагітності, підтвердженнь збільшення ризику уроджених вад розвитку внаслідок експозиції немає (110). Ламівудин добре переноситься вагітними жінками та рекомендований NRTI під час вагітності (AII) (111). Також не спостерігалось зростання частоти уроджених вад розвитку в понад 900 випадках отримання жінками в першому триместрі вагітності емтрицитабіну, альтернативного NRTI, рекомендованого під час вагітності (<http://www.apregistry.com>) (BII) (111). Тенофовір не чинить тератогенного впливу на тварин, але при введенні у високій дозі у різних видів тварин спостерігались зворотні зміни кісток. В Реєстрі застосування антиретровірусної терапії під час вагітності зареєстровано 1370 випадків приймання жінками тенофовіру під час першого триместру вагітності, без збільшення частоти уроджених вад розвитку (110). Хоча тенофовір рекомендований як альтернатива NRTI в терапії вагітних жінок, які не отримували АРВ-засобів раніше, його комбінація із ламівудином або емтрицитабіном є основою лікування вагітних жінок із хронічною ВГВ-інфекцією (AIII), як і жінок із поєднаною ВІЛ/ВГВ-інфекцією не в період вагітності (111).

Проведені дослідження ряду АРВ-засобів, активних проти ВГВ, зокрема ентекавіру, адефовіру та телбівудину, встановили, що вони не чинять тератогенного впливу на тварин, але досвід їх застосування в терапії жінок під час вагітності є обмеженим. Їхнє включення в терапевтичні схеми під час вагітності можливе лише за неможливого застосування інших засобів. Кожен із цих засобів слід застосовувати виключно в комбінації із АРВ-препаратами, які забезпечують повне пригнічення вірусів, враховуючи ризик розвитку резистентності до АРВ-засобів. Ентекавір асоціюється із скелетними аномаліями у щурів та кроликів, але лише при введенні у високій, токсичній для самиць дозі. Даних щодо застосування ентекавіру та адефовіру в терапії жінок під час вагітності немає. В одному дослідженні телбівудин вводився 95 ВГВ-серопозитивним, ВІЛ-серонегативним жінкам під час третього триместру вагітності, препарат добре переносився, уроджені вади розвитку виявлені не були (112). Інформацію про випадки застосування будь-яких АРВ та анти-ВГВ препаратів під час вагітності слід надавати Реєстру застосування антиретровірусної терапії під час вагітності (800-258-4263; <http://www.apregistry.com>).

Застосування препаратів інтерферону альфа під час вагітності не рекомендоване. Хоча вони не чинять тератогенного впливу, їхнє введення викликає спонтанні аборти у мавп, тож їх **не слід застосовувати** в терапії вагітних жінок, через їх безпосередню антипроліферативну дію та пригнічення росту (AII) (113).

Дітям, народженим HBsAg-позитивними жінками, слід вводити імуноглобулін проти гепатиту В та вакцину від гепатиту В упродовж перших 12 годин життя (AI). Другу та третю дозу вакцини слід вводити, відповідно, в 1 та 6 місяців.

## Рекомендації щодо профілактики та лікування вірусного гепатиту В

### Профілактика ВГВ інфекції

#### Показання до вакцинації:

- Пацієнти без захворювання на хронічний гепатит В, або без імунітету до ВГВ (вміст анти-НВs < 10 МО/мл(**АII**));
- Виявлення у пацієнта анти-НВс та відсутність ДНК ВГВ (**ВII**);
- Рекомендована рання вакцинація, до зниження вмісту CD4 клітин до рівня < 350 клітин/мм<sup>3</sup> (**АII**), оскільки низький вміст CD4 клітин на час проведення вакцинації асоціюється із поганою відповіддю.
- Проте пацієнтам із низьким вмістом CD4 клітин до початку лікування не слід відкладати вакцинацію до збільшення вмісту CD4 клітин до рівня  $\geq 350$  клітин/мм<sup>3</sup>, оскільки відповідь на вакцинацію спостерігалась у пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (**АII**).

#### Режим вакцинації, схема:

- Введення вакцини проти гепатиту В (Енджерікс-В® 20 мкг/мл або Рекомбівакс НВ® 10 мкг/мл), в/м, в місяць 0, через 1 та 6 місяців (**АII**), або
- Введення комбінованої вакцини проти гепатиту А та гепатиту В (Твінприкс®), по 1 мл, в/м, серією із трьох доз (в місяць 0, 1 та 6), або серією із чотирьох доз (в день 0, 7, 21, 30, та через 12 місяців) (**АII**).
- Перевірку вмісту анти-НВs слід проводити через 1 місяць після завершення серійної вакцинації, при вмісті анти-НВs < 10 МО/мл, реакція класифікується як відсутність відповіді (**ВIII**).

#### При відсутності відповіді на вакцинацію:

- Повторне проведення серійної вакцинації (**ВIII**);
- При низькому вмісті CD4 клітин у пацієнта під час першої серійної вакцинації, окремі експерти радять відкласти повторну вакцинацію до стабільного збільшення вмісту CD4 клітин завдяки АРТ (**СIII**).

#### Альтернативний режим вакцинації за відсутності відповіді:

- Окремі експерти рекомендують введення обох вакцин, дозою 40 мкг (**СIII**).

### Лікування ВГВ-асоційованого захворювання:

#### Показання для лікування:

- Усі пацієнти із поєднаною ВІЛ/ВГВ інфекцією, незалежно від вмісту CD4 клітин, або статусу лікування в зв'язку із ВГВ (**АII**). Лікування має бути спрямоване проти ВІЛ- та ВГВ-інфекції (**АIII**).

#### Рекомендована терапія:

- Схема АРТ повинна включати 2 препарати, активні щодо ВГВ, як-от (тенофовір, по 300 мг + [емтрицитабін, по 200 мг або ламівудин, по 300 мг]), п/о, один раз на добу (**АIII**).

#### Тривалість терапії:

- Терапія в зв'язку із ВГВ та ВІЛ повинна проводитись протягом усього життя (**СIII**).

#### Альтернативна терапія:

Якщо пацієнт не хоче або не може отримувати АРТ, а також за тривалої відсутності прогресування ВІЛ-інфекції:

- Для вибору терапії слід визначити стадію ВГВ захворювання. Як правило, проти-ВГВ терапія призначається за наявності активного захворювання печінки, підвищенні активності трансаміназ, вмісту РНК ВГВ на рівні > 2000 міжнародних одиниць/мл, або важкого фіброзу печінки (**АI**).



- Пегінтерферон альфа 2а, по 180 мкг, п/ш, раз на тиждень, протягом 48 тижнів (СIII), або
  - Пегінтерферон альфа 2б, по 1,5 мкг, п/ш, раз на тиждень, протягом 48 тижнів (СIII)
- За неможливості застосування тенофовіру в схемі АРТ, через наявність ниркової недостатності або високий ризик її розвитку
- Потрібна АРТ без тенофовіру, яка забезпечує повну супресію вірусу, із включенням в схему ентекавіру (ВIII).

**Примітка:** Слід уникати тривалого застосування емтрицитабіну або ламівудину як єдиного засобу, активного щодо ВГВ, через високу частоту селективної мутації, що призводить до розвитку резистентності ВГВ до лікарських засобів (АI).

#### **Інші рекомендації:**

- Адефовір, емтрицитабін, ентекавір, ламівудин, телбувідин або тенофовір не слід застосовувати для лікування ВГВ-інфекції у пацієнтів, які не отримують комбінованої АРТ (АII);
- Оскільки для пацієнтів із поєднаною інфекцією ВГВ/ВГС/ВІЛ характерне швидше прогресування фіброзу печінки, збільшення ризику гепатоклітинної карциноми та смертності, за можливості потрібно призначити терапію, активну як стосовно ВГВ, так і щодо ВГС.
- При зміні схеми АРТ, дуже важливо продовжувати застосування засобів із анти-ВГВ активністю, через ризик СВІС (ВIII).
- Вразі відміни проти-ВГВ терапії та загострення захворювання, терапію слід відновлювати, оскільки це може врятувати життя пацієнта (АIII).

**Скорочення:** анти-НВs = антитіло до поверхневого антигену вірусу гепатиту В; АРТ = антиретровірусна терапія; CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; ВГВ = вірус гепатиту В; ВГС = вірус гепатиту С; в/м = внутрішньом'язово; СВІС = запальний синдром відновлення імунної системи; п/о = перорально; п/ш = підшкірно.

#### **Літературні джерела**

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1733-1745. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392700>.
2. Levine OS, Vlahov D, Koehler J, Cohn S, Spronk AM, Nelson KE. Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users. Association with drug injection patterns. *Am J Epidemiol.* 1995;142(3):331-341. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7631637>.
3. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepitol.* 2006;44(1 Suppl):S6-9. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352363>.
4. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S138-145. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399813>.
5. Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV-HBV coinfection--a global challenge. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1749-1752. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571198>.
6. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977;105(2):94-98. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/835566>.
7. Mitka M. FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *JAMA.* 2013;310(16):1664. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150447>.
8. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3486-3496. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910494>.
9. Palacios R, Mata R, Hidalgo A, et al. Very low prevalence and no clinical significance of occult hepatitis B in a cohort of HIV-infected patients with isolated anti-HBc seropositivity: the BHOI study. *HIV Clin Trials.* 2008;9(5):337-340. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977722>.

10. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002-2003. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):750-753. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714424>.
11. Lo Re V, 3rd, Wertheimer B, Localio AR, et al. Incidence of transaminitis among HIV-infected patients with occult hepatitis B. *J Clin Virol*. 2008;43(1):32-36. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486540>.
12. Tsui JI, French AL, Seaberg EC, et al. Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):736-740. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712758>.
13. Tien PC, Kovacs A, Bacchetti P, et al. Association between syphilis, antibodies to herpes simplex virus type 2, and recreational drug use and hepatitis B virus infection in the Women's Interagency HIV Study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1363-1370. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494914>.
14. Filippini P, Coppola N, Pisapia R, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(9):1253-1260. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816553>.
15. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(3):869-875. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213572>.
16. Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. *J Med Virol*. 2000;62(4):450-455. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074473>.
17. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(1):6-13. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512175>.
18. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, Sjogren MH, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis*. 1998;26(4):895-897. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564471>.
19. Witt MD, Lewis RJ, Rieg G, Seaberg EC, Rinaldo CR, Thio CL. Predictors of the isolated hepatitis B core antibody pattern in HIV-infected and -uninfected men in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):606-612. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090927>.
20. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology*. 1988;8(4):766-770. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2968945>.
21. Ponde RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch Virol*. 2010;155(2):149-158. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091193>.
22. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis*. 2005;191(9):1435-1441. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809901>.
23. Gandhi RT, Wurcel A, McGovern B, et al. Low prevalence of ongoing hepatitis B viremia in HIV-positive individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(4):439-441. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615664>.
24. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29(4):1306-1310. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10094979>.
25. Harris RA, Chen G, Lin WY, Shen FM, London WT, Evans AA. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Causes Control*. 2003;14(10):995-1000. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750539>.
26. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130(3):678-686. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530509>.
27. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391218>.
28. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2008;57(1):84-90. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17715267>.
29. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35(6):1522-1527. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12029639>.
30. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1422-1427. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618580>.

31. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferonalfa. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1660-1667. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352870>.
32. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS*. 1997;11(5):597-606. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108941>.
33. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921-1926. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493258>.
34. Brau N, Fox RK, Xiao P, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepitol*. 2007;47(4):527-537. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692986>.
35. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-662. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714720>.
36. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2014. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lyguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed April 13, 2015.
37. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepitol*. 2003;39(2):222-230. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873819>.
38. Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, et al. Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest(R)) and elastography (FibroScan(R)). *J Hepitol*. 2014;61(5):994-1003. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25016224>.
39. Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1241-1249. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957159>.
40. Leroy V, Sturm N, Faure P, et al. Prospective evaluation of FibroTest(R), FibroMeter(R), and HepaScore(R) for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepitol*. 2014;61(1):28-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631902>.
41. Mialhes P, Pradat P, Chevallier M, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):61-69. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196798>.
42. Heuft MM, Houba SM, van den Berk GE, et al. Protective effect of hepatitis B virus-active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. *AIDS*. 2014;28(7):999-1005. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685742>.
43. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med*. 1986;315(4):209-214. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2941687>.
44. Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, et al. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):77-84. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532480>.
45. Jongjirawisan Y, Ungulkraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(12):2028-2034. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17214053>.
46. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE31-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159833>.
47. Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18(13):1161-1165. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649616>.
48. Loke RH, Murray-Lyon IM, Coleman JC, Evans BA, Zuckerman AJ. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: an indicator of poor prognosis. *J Med Virol*. 1990;31(2):109-111. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2143776>.
49. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS*. 1994;8(4):558-559. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912087>.
50. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23(22):2902-2908. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780739>.

51. Veiga AP, Casseb J, Duarte AJ. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+(naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. *Vaccine*. 2006;24(49-50):7124-7128. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884833>.
52. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14(1):27-30. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532609>.
53. Keet IP, van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS*. 1992;6(5):509-510. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1535502>.
54. Ristola MA, Vuola JM, Valle M, von Reyn CF. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. *Vaccine*. 2004;23(2):205-209. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531038>.
55. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1478-1484. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156488>.
56. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):1045-1048. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142673>.
57. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 1999;59(4):463-468. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10534727>.
58. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31(1):230-234. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613751>.
59. Anthony DD, Yonkers NL, Post AB, et al. Selective impairments in dendritic cell-associated function distinguish hepatitis C virus and HIV infection. *J Immunol*. 2004;172(8):4907-4916. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067070>.
60. Sarobe P, Lasarte JJ, Casares N, et al. Abnormal priming of CD4(+) T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins. *J Virol*. 2002;76(10):5062-5070. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11967322>.
61. Auffermann-Gretzinger S, Keefe EB, Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood*. 2001;97(10):3171-3176. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342445>.
62. Chaiklang K, Wipasa J, Chaiwarith R, Praparattanapan J, Supparatpinyo K. Comparison of immunogenicity and safety of four doses and four double doses vs. standard doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: a randomized, controlled trial. *PloS one*. 2013;8(11):e80409. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265819>.
63. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(14):1432-1440. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486976>.
64. Wolters B, Muller T, Ross RS, et al. Comparative evaluation of the immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine by a prospective and retrospective trial. *Hum Vaccin*. 2009;5(4):248-253. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276678>.
65. Tung J, Carlisle E, Smieja M, Kim PT, Lee CH. A randomized clinical trial of immunization with combined hepatitis A and B versus hepatitis B alone for hepatitis B seroprotection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(4):713-719. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20630640>.
66. Cooper CL, Davis HL, Angel JB, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS*. 2005;19(14):1473-1479. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135900>.
67. Whitaker JA, Roupheal NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet*. 2012;12(12):966-976. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174382>.
68. Weinberg A, Huang S, Fenton T, et al. Virologic and immunologic correlates with the magnitude of antibody response to the hepatitis A vaccine in HIV-infected children on highly active antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(1):17-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617848>.
69. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 10A:75S-83S. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271546>.
70. van Bommel F, Wunsche T, Schurmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology*. 2002;36(2):507-508. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12143063>.

71. Nunez M, Perez-Olmeda M, Diaz B, Rios P, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-coinfected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS*. 2002;16(17):2352-2354. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441815>.
72. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis*. 2002;186(12):1844-1847. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447773>.
73. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus coinfecting individuals. *AIDS*. 2003;17(1):F7-10. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478090>.
74. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med*. 2003;348(2):177-178. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519935>.
75. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology*. 2006;44(5):1110-1116. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17058225>.
76. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS*. 2010;24(6):857-865. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216301>.
77. Bellini C, Keiser O, Chave JP, et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2009;10(1):12-18. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795964>.
78. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1032-1035. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452630>.
79. Proia LA, Ngui SL, Kaur S, Kessler HA, Trenholme GM. Reactivation of hepatitis B in patients with human immunodeficiency virus infection treated with combination antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2000;108(3):249-251. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10723980>.
80. Neau D, Schvoerer E, Robert D, et al. Hepatitis B exacerbation with a precore mutant virus following withdrawal of lamivudine in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Infect*. 2000;41(2):192-194. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023772>.
81. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2614-2621. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582071>.
82. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1445-1454. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409326>.
83. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(3):211-217. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10969344>.
84. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS*. 2004;18(15):2039-2045. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577625>.
85. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347-354. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455792>.
86. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepitol*. 2012. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436845>.
87. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS*. 2014;28(13):1903-1910. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25259702>.
88. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009;50(6):2001-2006. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937695>.
89. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486-495. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19027013>.
90. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1743-1751. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087951>.
91. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;48(3):750-758. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752330>.

92. Lau GK. Does treatment with interferon-based therapy improve the natural history of chronic hepatitis B infection? *JHepatol.* 2007;46(1):6-8. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17112628>.
93. Crane M, Oliver B, Matthews G, et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2009;199(7):974-981. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231993>.
94. Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2003;5(1):36-43. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875106>.
95. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34 Suppl 1:S21-33. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562855>.
96. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 2000;283(1):74-80. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632283>.
97. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS.* 2004;18(17):2277-2284. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577540>.
98. Torti C, Lapadula G, Casari S, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV coinfecting patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis.* 2005;5:58. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018804>.
99. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15(10):1261-1268. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426070>.
100. Meraviglia P, Schiavini M, Castagna A, et al. Lopinavir/ritonavir treatment in HIV antiretroviral-experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme elevation. *HIV Med.* 2004;5(5):334-343. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15369508>.
101. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. Groupe d'Epidemiologie Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA). *AIDS.* 1999;13(17):F115-121. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597772>.
102. Sherman KE, Shire NJ, Cernohous P, et al. Liver injury and changes in hepatitis C Virus (HCV) RNA load associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy for treatment-naïve HCV-HIV-coinfecting patients: lopinavir/ritonavir versus nelfinavir. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1186-1195. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163639>.
103. Reuben A. Hy's law. *Hepatology.* 2004;39(2):574-578. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768020>.
104. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Hare CB, et al. Resistance patterns and response to entecavir intensification among HIV-HBV-coinfecting adults with persistent HBV viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(3):e96-99. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005002>.
105. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology.* 1999;30(5):1302-1306. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10534354>.
106. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS.* 2009;23(13):1707-1715. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584701>.
107. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):54-60. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780875>.
108. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1445-1451. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983801>.
109. Ze E, Baek EK, Lee JJ, et al. Long-term outcomes of two rescue therapies in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: combined lamivudine and adefovir, and 1-mg entecavir. *Clin and Molec Hepatol.* 2014;20(3):267-273. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320730>.
110. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(2):61-68. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654535>.
111. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1256-1263. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528035>.

112. Runyon BA, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(3):841-856. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999706>.
113. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Int Med*. 1995;122(8):595-598. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887554>.
114. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):34S-38S. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305661>.
115. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepitol*. 2009;50(4):736-745. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231018>.
116. Miro JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A, Hospital Clinic Olt In Hiv Working G. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepitol*. 2006;44(1 Suppl):S140-145. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352366>.
117. del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, de Vries RR, Heijtkink RA. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepitol*. 1994;20(4):483-486. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8051386>.
118. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):100-106. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9675462>.
119. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med JAust*. 2009;190(9):489-492. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19413519>.
120. Kubo A, Shlager L, Marks AR, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Int Med*. 2014;160(12):828-835. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862434>.
121. Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet*. 2002;359(9316):1488-1489. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11988251>.
122. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology*. 2014. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227594>.
123. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2012. 2012. Wilmington, NC.
124. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2014. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed April 13, 2015
125. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*. 2005;65(6):807-811. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186517>.

## Hepatitis C Virus Infection

(Last updated October 28, 2014; last reviewed October 28, 2014)

### Epidemiology

Hepatitis C virus (HCV) is a single-stranded RNA virus; the estimated worldwide prevalence of HCV infection is 2% to 3%, which translates to an estimated 170 million infected individuals of whom approximately 3.2 million live in the United States.(1) Seven distinct HCV genotypes have been described.(2) Genotype 1 infection accounts for approximately 75% of infections in the United States and approximately 90% of infections among blacks.(3,4) Both HIV and HCV can be transmitted by percutaneous exposure to blood or blood products, through sexual intercourse, and from a mother to her infant; however, the relative efficiency of transmission by these routes varies substantially. Approximately, 20% to 30% of HIV-infected patients in the United States are coinfecting with HCV.(5,6)

HCV is approximately 10 times more infectious than HIV through percutaneous blood exposures and has been shown to survive for weeks in syringes.(7-9) Transmission via injection drug use remains the most common mode of acquisition in the United States while transmission through contaminated blood products is now rare. Health care-associated transmission of HCV also can occur as a result of improper reuse of parenteral medications and equipment.(10-12) Other factors that have been associated with HCV infection include accidental occupation-related needlestick injuries, intranasal cocaine use, chronic hemodialysis, and tattoo placement.

Heterosexual transmission of HCV is uncommon but more likely in those whose partners are coinfecting with HIV and HCV.(13,14) Existing data also suggest that sexual contact is a relatively inefficient mode of transmission between HIV seronegative men who have sex with men (MSM).(15) However, in HIV-infected MSM, multiple outbreaks of acute HCV infection demonstrate that sexual transmission is an important mode of acquisition in this population.(16) Risk factors include unprotected receptive anal intercourse, use of sex toys, non-injection recreational drug use, and concurrent sexually transmitted diseases (STDs).(15,17-19,20,21) Temporally, the increase in the incidence of sexual transmission of HCV among HIV-infected MSM coincides with an increase in high-risk sexual behaviors following the introduction of antiretroviral therapy (ART). (22,23)

Mother-to-child transmission of HCV infection occurs in approximately 1% to 3% of infants born to HCV-seropositive mothers without and 4% to 7% of infants born to HCV-seropositive mothers with detectable plasma HCV RNA levels.(24-27) Incidence of mother-to-child HCV transmission is increased when mothers are HIV-coinfecting, reaching rates of 10% to 20%.28,29

### Clinical Manifestations

Both acute and chronic HCV infections are usually minimally symptomatic or asymptomatic. Fewer than 20% of patients with acute infection have characteristic symptoms, including low-grade fever, mild right upper-quadrant pain, nausea, vomiting, anorexia, dark urine, and jaundice. Unexplained elevations in serum alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) levels may be the only laboratory finding during acute and chronic infection. Recognition of acute HCV infection in patients with new-onset liver enzyme elevations is clinically important since HCV treatment during the early phases of infection is more efficacious than treatment during the chronic phase.(30,31)

Cirrhosis develops in approximately 20% of patients with chronic HCV infection within 20 years after infection, although the risk for an individual is highly variable.(32,33) Risk factors for development of significant liver disease include older age at the time of infection, male sex, obesity, and concomitant alcohol use.(33,34) HIV coinfection adversely affects the course of HCV infection, resulting in significantly accelerated progression of liver disease to cirrhosis, particularly in those with advanced immunodeficiency (CD4 T lymphocyte [CD4] count <200 cells/mm<sup>3</sup>).(35,36) Further, coinfecting patients with cirrhosis



progress more rapidly to life-limiting outcomes such as end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC) than do those who are HCV-monoinfected.(37,38) Because of its high prevalence and accelerated progression, HCV disease is a leading non-AIDS cause of death in HIV-infected individuals.(39-41) In addition to liver disease, HCV may be associated with symptomatic vasculitis due to cryoglobulinemia (largely affecting the skin), renal disease (membranoproliferative glomerulonephritis), and porphyria cutanea tarda.

## **Diagnosis**

On entry into HIV care, all HIV-infected patients should undergo routine HCV screening. Initial testing for HCV should be performed using the most sensitive immunoassays licensed for detection of antibody to HCV (anti-HCV) in blood.(42) For at risk HCV-seronegative individuals, HCV antibody testing is recommended annually or as indicated by risk exposure.

False-negative anti-HCV antibody results are possible but are uncommon (<1%) in HIV-infected patients with advanced immunosuppression.(43,44) In addition, negative anti-HCV antibody results can occur during acute infection. Following acute HCV infection, the duration of the window period prior to seroconversion is highly variable, ranging from 2 weeks to 12 weeks. Serum ALT levels are frequently elevated early in the course of acute infection and high ALT levels should prompt testing for HCV RNA if serologic test results are negative or indeterminate in individuals at risk of HCV infection.(45)

Individuals who test positive for HCV antibody should undergo confirmatory testing by using a sensitive quantitative assay to measure plasma HCV RNA level. Importantly, plasma HCV RNA viral load does not correlate with HCV disease severity, and therefore, should not be monitored serially in patients not taking HCV treatment. Plasma HCV RNA levels do provide important prognostic information about the likelihood of response to HCV treatment.

## **Preventing Exposure**

The primary route of HCV transmission is drug injection via a syringe or other injection paraphernalia (i.e., “cookers,” filters, or water) previously used by an infected person. HCV-seronegative injection drug users should be encouraged to stop using injection drugs by entering a substance abuse treatment program or, if they are unwilling or unable to stop, to reduce the risk of transmission by never sharing needles or injection equipment.(46-48) HCV also can be transmitted sexually, especially between HIV-infected MSM. HCV-seronegative patients must be counseled regarding the risk of sexual acquisition. The effectiveness of male condoms in reducing HCV transmission is unknown, nonetheless, barrier precautions are strongly recommended to reduce the risk of STDs, including HCV (BIII).(49)

## **Preventing Disease**

There is no vaccine or recommended post-exposure prophylaxis to prevent HCV infection. Following acute HCV infection, chronic infection may be prevented within the first 6 to 12 months after infection through antiviral treatment; relatively high rates of viral clearance have been observed with HCV treatment during the acute phase of infection.(50,51) However, patients also have the potential for spontaneous clearance after acute infection; as such, some experts recommend observation of acutely infected patients—particularly those whose infection (e.g., those with C/C IL28B genotype) is more likely to resolve—for approximately 3 to 6 months before initiating HCV treatment.(52) In the setting of evolving data, recommendations for management of acute HCV infection in HIV-infected patients are expected to change rapidly. Clinicians should refer to the most recent HCV treatment guidelines (<http://www.hcvguidelines.org>) for the most up-to-date guidance.

HCV-infected individuals should be counseled about methods to prevent liver damage by avoiding any alcohol consumption (as alcohol accelerates progression of liver disease), limiting ingestion of potentially hepatotoxic medications (e.g., acetaminophen should be limited to <2 g/day), and avoiding iron supplementation in the absence of documented iron deficiency.(53) HCV-infected patients should be tested for previous or concurrent hepatitis B virus (HBV) infection because co-infection with HBV is

associated with increased morbidity. Those without evidence of immunity to HBV should be vaccinated (see [Hepatitis B Virus Infection](#) section). Likewise, because acute hepatitis A virus (HAV) infection is more likely to be fulminant in HCV-infected individuals, these patients should be screened for immunity (HAV IgG or antibody total) and those susceptible should be vaccinated (BIII).

Coinfected patients with cirrhosis are at risk of life-threatening complications and should be managed in consultation with a gastroenterologist or hepatologist. In particular, individuals with cirrhosis should undergo serial screening for HCC;(54) some experts recommend performing ultrasonography at 6- to 12-month intervals, although the optimal screening strategy is unknown. Because of its relatively poor specificity and sensitivity, alpha-fetoprotein should not be the sole screening method. HIV infection is not an absolute contraindication to liver transplantation; accordingly, coinfecting patients with decompensated liver disease and/or early HCC may be considered for transplantation at specialized transplant centers.

Although earlier studies focused on the potential for antiretroviral (ARV)-associated liver injury with certain agents, more recent studies have found that effective HIV treatment is associated with reduced risk of liver disease progression. Coinfecting patients should be treated with ART in accordance with the *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* developed by the Department of Health and Human Services Panel.(55) Dose adjustment of certain ARV agents may be needed in patients with decompensated cirrhosis.

### **Treating Disease**

In general, the goals of therapy, treatment regimen, and monitoring parameters for HIV/HCV coinfecting patients are similar to those recommended for HCV mono-infected patients. The field of HCV drug development is evolving rapidly. The armamentarium of approved drugs is likely to expand considerably in the next few years. Clinicians should refer to the most recent HCV treatment guidelines(<http://www.hcvguidelines.org>) for the most up-to-date recommendations.

### **Special Considerations During Pregnancy**

Pregnant HIV-infected women should be tested for HCV infection to allow appropriate management for the mothers during pregnancy and after delivery, and also for their infants.(56) HCV treatment with PegIFN and ribavirin is contraindicated during pregnancy (AII). IFNs are abortifacient at high doses in monkeys and should not be used in pregnant women because of their direct antigrowth and antiproliferative effects.(57)

Ribavirin is an FDA category X drug because of its teratogenicity at low doses in multiple animal species. Defects noted in animals include limb abnormalities, craniofacial defects, exencephaly, and anophthalmia. Ribavirin should not be used during pregnancy (AII). Women of childbearing potential and men receiving ribavirin should be counseled about the risks and need for consistent contraceptive use during and for 6 months after completion of ribavirin therapy (AIII). Inadvertent pregnancy during paternal exposure was not associated with adverse events in two newborns.(58) Pregnancies that occur in women taking ribavirin or those in women whose male partner is taking the drug should be reported to the Ribavirin Pregnancy Registry (800-593-2214 or <http://www.ribavirinpregnancyregistry.com>). Telaprevir, boceprevir, and sofosbuvir are Pregnancy Category B and simeprevir is Pregnancy Category C; however, these agents are often used in combination with PegIFN/ribavirin, which are not recommended in pregnancy. The FDA category assignment for these novel drugs, though, is based on safety in animal studies as there are no human data available.

Evaluation of HCV-infected pregnant women, including liver biopsy, can be delayed until >3 months after delivery to allow potential pregnancy-related changes in disease activity to resolve. HAV and HBV vaccines can be administered during pregnancy and women who have not previously been vaccinated should receive them. Several studies have reported that perinatal transmission of HCV occurs more frequently in women with HIV/HCV-coinfection than in those with HCV mono-infection. However, data are limited regarding the role of medical or surgical interventions to reduce the risk of perinatal HCV transmission. Nearly all studies, including those in HIV-uninfected and HIV-infected women, have found that elective

cesarean delivery does not reduce the risk of perinatal HCV transmission.(26,59-61) Moreover, there is an increased risk of maternal morbidity associated with cesarean compared with vaginal delivery, particularly in the setting of maternal HIV infection.(62-65) Thus, while elective cesarean delivery in HIV/HCV-coinfected women can be considered based on HIV-related indications, data are insufficient to support its routine use for prevention of HCV transmission.

**Коментар робочої групи:** Розділ щодо надання медичної допомоги при коінфекції ВІЛ/ВГС в документі, обраному за прототип для клінічної настанови, було написано в жовтні 2014 року. Зважаючи на те, що діагностика та лікування вірусного гепатиту С на сьогодні розвивається швидкими темпами, на момент написання клінічної настанови цей розділ є дуже застарілим. Тому доречно використати інформацію настанови EACS 2015:

### **Diagnostic Procedures for HCV in Persons with HCV/HIV Co-infection**

#### **Diagnosis of HCV**

HCV-Ab (turn positive 1-6 months after infection as late seroconversions have been described, may rarely be lost due to immunosuppression) HCV-RNA levels (i) (in particular important for the prediction of response to IFN treatment)

#### **Status of liver damage**

Staging of fibrosis (e.g. FibroScan, liver biopsy, serum fibrosis markers (ii)) Hepatic synthetic function (e.g. coagulation, albumin, cholinesterase) Ultrasound every 6 months if cirrhosis (gastroscopy upon diagnosis of cirrhosis and every 2-3 years thereafter if negative for oesophageal varices), see page 49

#### **Before HCV treatment**

HCV genotype (GT), HCV-RNA, renal and liver function tests Autoantibodies (ANA, LKM1) (iii) TSH, thyroid autoantibodies (risk of hyperthyroidism under IFN-based therapy)

#### **Monitoring of HCV treatment**

Differential blood count, creatinine, liver enzymes and, in persons with advanced fibrosis, bilirubin, albumin and INR every 2-4 weeks. In persons treated with IFN-free regimens HCV-RNA at 2-4 weeks and whenever needed in order to assess compliance and or breakthrough in persons experienced to oral DAAs.

HCV-RNA at week 4 (to evaluate rapid virological response (RVR) under IFN-based HCV regimens) and under all treatments at end-of-treatment and at week 12 and 24 after treatment cessation (to assess SVR). In persons receiving all oral DAA therapy no association between viral load at any given time-point under therapy and SVR has yet been found. CD4 count and HIV-VL every 12 weeks TSH and non-organ specific autoantibodies every 12 weeks under IFN based therapy

**i** Low HCV-RNA defined as < 400,000-600,000 IU/mL when using PEGIFN+RBV. There is no standard conversion formula for converting the amount of HCV-RNA reported in copies/mL to the amount reported in IU/mL. The conversion factor ranges from about one to five HCV-RNA copies per IU/mL.

**ii** Serum fibrosis markers include APRI, FIB-4, Hyaluronic acid, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore and other indices; recently more complex tests such as Fibrometer, Fibrotest and Hepascore have shown to more accurately predict liver fibrosis than simple biochemical tests such as APRI, FIB-4 or Forns.

**iii** Persons with positive anti LKM or ANA with homogeneous patterns should be evaluated for concurrent autoimmune hepatitis especially in the presence of ALT elevation during IFN-based treatment. Other concurrent causes of liver disease should be identified by blood tests and liver biopsy if needed.

### **Лікування ВГС в осіб із коінфекцією ВІЛ/ВГС**

#### **1. Показання до лікування**

Лікування ВГС дає можливість викоринити ВГС протягом визначеного періоду лікування, що означає одужання від гепатиту С. Це має потенційну користь для подальшого ведення осіб із ВІЛ, і кожна особа з коінфекцією повинна розглядати можливість лікування, якщо користь терапії переважатиме над ризиками, включаючи лікування перед чи після трансплантації печінки. Це питання також слід розглядати в контексті швидшого прогресування фіброзу печінки в осіб із

коінфекцією ВГС/ВІЛ, зокрема в осіб із низьким показником CD4 (<200 кл/мкл) та з урахуванням кращих результатів лікування ВГС при застосуванні АППД у цих осіб.

Більше того, досягнення СВВ асоціювалось із покращенням виживання навіть на початкових стадіях фіброзу, вказуючи на те, що користь від лікування ВГС передбачає не тільки одужання від ВГС, а й запобігання подальшому прогресуванню захворювання печінки. Таким чином, інфекція ВІЛ надає високий пріоритет лікування від ВГС вже ранніх стадіях фіброзу печінки (F0/F1). Аналогічні показники одужання від ВГС та переносимості у осіб, коінфікованих ВГС/ВІЛ, та осіб із моноінфекцією ВГС при терапії АППД поставили під сумнів доцільність виділення осіб, інфікованих ВІЛ, в окрему групу пацієнтів та вказали на те, що показання до лікування та режими для них мають бути такими ж, як і для пацієнтів з моноінфекцією ВГС.

2. Якщо вперше діагностується інфекція ВГС та ВІЛ одночасно з показником CD4 > 500 кл/мкл, лікування ВГС за наявності показання для негайного лікування (фіброз  $\geq$  F2), може розглядатись призначення спочатку АРТ для уникнення потенційної взаємодії між АРВ-препаратами та АППД

3. Інформація щодо стадії фіброзу печінки важлива для прийняття рішень щодо лікування в інфікованих осіб, однак біопсія печінки більше не вважається обов'язковою для розгляду питання лікування хронічного ВГС.

4. За наявності біопсії печінки або FibroScan®, що вказують на відсутність чи мінімальний рівень фіброзу печінки, незалежно від генотипу ВГС, лікування можна відтермінувати, якщо у країні пацієнта АППД наразі недоступні чи доступні лише обмежено, або у разі нез'ясованого питання відшкодування витрат. В цих випадках слід здійснювати обстеження на фіброз кожні 12 місяців, щоб слідкувати за прогресом фіброзу

5. Численні дослідження як серед осіб, які не одержували, так і серед тих, які одержували лікування ВГС, коінфікованих ВІЛ/ВГС, показали значно вищий коефіцієнт СВВ 12 - 24 при терапії на основі АППД. Отже, комбінацію АППД без інтерферонів слід вважати стандартом лікування хронічного ВГС, зокрема, уразі пізніх стадій фіброзу. Інтерфероновмісні режими лікування ВГС більше не рекомендуються, за винятком осіб, інфікованих ВГС генотипу 3, які одержували лікування інтерфероном. Щодо інтерфероновмісних режимів лікування ВГС див. розділ "Інтерфероновмісні режими лікування ВІЛ-позитивних людей".

6. Комбінація софосбувіру, 400 мг щоденно, та скоригованої відповідно до ваги дози рибавіріну від 1000 (вага < 75 кг) – до 1200 (вага > 75 кг) мг щоденно (прийом двічі на день) протягом 12 тижнів – стала новим "золотим стандартом" лікування для всіх пацієнтів з ВГС генотипу 2, з перспективою одужання у > 90% осіб. Для пацієнтів з цирозом тривалість лікування може бути подовжена до 16 тижнів. Схвалення нових АППД надало можливість розробки комбінованих безінтерферонових та частково вільних від рибавіріну режимів АППД, які, завдяки значно кращій переносимості та вищим показникам одужання, тепер слід вважати "золотим стандартом" лікування ВГС. Зокрема, рекомендовано комбінацію софосбувіра та симепревіра (генотип 1 та 4), комбінацію з фіксованою дозою софосбувіра та ледіпасвіра (генотипи 1 та 4), софосбувіра та даклатасвіра (генотипи 1, 2, 3 та 4) або комбінацію омбітасвіра/паритапревіра/р та дасабувіра (генотипи 1 та 4 без дасабувіра), див. розділ "Варіанти лікування ВГС в осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГС". Можна розглянути додавання рибавіріну для зменшення показників рецидиву та скорочення тривалості лікування для окремих комбінацій АППД. Також слід додавати рибавірин до комбінацій омбітасвіру/паритапревіру/р та дасабувіру при лікуванні генотипу 1, та омбітасвіру/паритапревіру/р при лікуванні генотипу 4.

7. Використання старіших інгібіторів протеази ВГС першого покоління (боцепревір та телапревір показані лише при генотипі 1) більше не рекомендоване через підвищену токсичність. Симепревір може викликати гіпербілірубінемію та шкірні реакції/фотосенсибілізацію.

8. Через взаємодію між різними препаратами, зокрема, інгібіторами протеази ВІЛ та ВГС, слід негайно провести ретельну перевірку на взаємодію перед початком лікування ВГС, див. розділ "Взаємодія між АППД та АРВ-препаратами", або [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org). Під час терапії пег-інтерфероном та рибавірином диданозин протипоказаний особам з цирозом, також його слід уникати при менш серйозних захворюваннях печінки. Застосування ставудину та зидовудину також слід за можливості уникати.

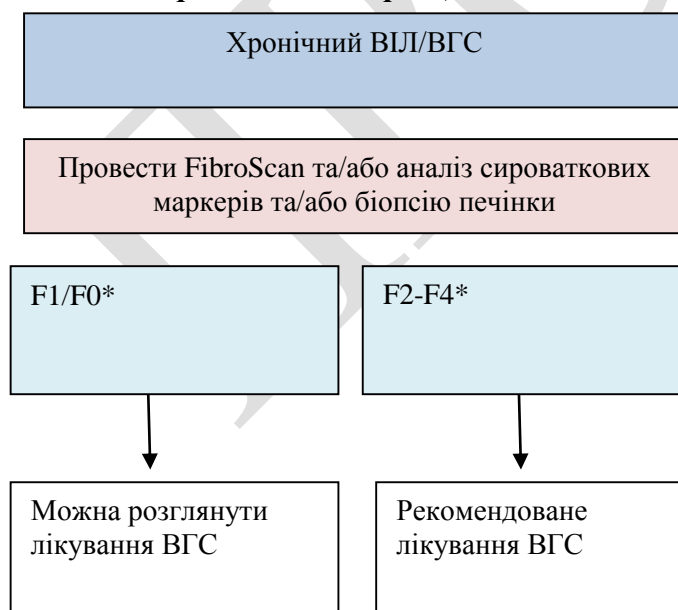
### Мета лікування

9. Основною метою лікування ВГС є досягнення СВВ, що визначається як рівень РНК ВГС, що не піддається визначенню, протягом 12-24 тижнів після закінчення терапії (оцінюваний за допомогою чутливих молекулярних тестів).

### Лікування гострого ВГС

10. За відсутності рандомізованих контрольованих даних щодо використання АППД для лікування гострої коінфекції, ВГС пег-інтерфероном та рибавірином має ґрунтуватися на індивідуальному рішенні, яке зважає відомі прояви токсичності та більшу тривалість лікування подвійною терапією відносно потенційно сильного бажання коінфікованого пацієнта вилікуватися від ВГС, особливо у ВІЛ-позитивних ЧСЧ з вищим ризиком передачі ВГС та у країнах, де лікування АППД відшкодовується тільки для пацієнтів з хронічним ВГС із фіброзом  $\geq F3$  стадії. Після встановлення діагнозу гострого НСV слід виміряти РНК ВГС через 4 тижні. Слід обговорити можливість лікування з особами, в яких не було збільшення РНК ВГС на  $2 \cdot \log$  через 4 тижні після початкового аналізу на РНК ВГС, та пацієнтами із персистенцією РНК ВГС в сироватці через 12 тижнів після встановлення діагнозу гострого ВГС, див. розділ "Алгоритм ведення гострого ВГС в осіб з коінфекцією ВГС/ВІЛ". Раннє припинення подвійної терапії є обґрунтованим в осіб, які мають серйозні побічні ефекти від пег-інтерферону та/або рибавірину. Залучення осіб з гострою коінфекцією ВГС до поточних клінічних досліджень безінтерферонових комбінацій АППД дуже рекомендоване.

### Ведення осіб із хронічною коінфекцією ВІЛ/ВГС



Шкала фіброзу Metavir: F0=немає фіброзу; F1= портальний фіброз без септ; F2= портальний фіброз, декілька септ перетинок, F3=мостовидний фіброз, F4=цироз. FibroScan®: F0-F1 < 7.1 КПа; F2 7-10 КПа; F3/F4 > 10 КПа.

**\*\*Слід розглянути лікування, незалежно від рівня фіброзу печінки, в осіб із низьким показником CD4 (<200 кл/мкл), активною реплікацією ВІЛ, коінфекцією ВГВ, виснажливою втомою, непечінковими проявами, високим ризиком передачі ВГС (споживачі в/в ін'єкційних наркотиків, ув'язнені, ЧСЧ з ризикованою поведінкою, жінки, які не мають безпліддя і хочуть завагітніти).**

### Варіанти лікування ВГС у осіб із коінфекцією ВІЛ/ВГС

<b>Безінтерферонові варіанти лікування ВГС</b>				
<b>Генотип ВГС</b>	<b>Режим лікування</b>	<b>Тривалість лікування та використання рибавірину</b>		
		<b>Без цирозу</b>	<b>Компенсований цироз</b>	<b>Декомпенсований цироз класу В/С за шкалою Чайлда-Туркотта-П'ю</b>
<b>1 та 4</b>	<b>SOF + SMP + RBV</b>	12 тижнів без рибавірину	12 тижнів з рибавірином чи 24 тижні без рибавірину (i)	Не рекомендовано
	<b>SOF/LDV + RBV</b>	12 тижнів без рибавірину	12 тижнів із рибавірином чи 24 тижні без рибавірину або пре- чи посттрансплантаційна профілактика (i)	
	<b>SOF + DCV + RBV</b>	12 тижнів без рибавірину	12 тижнів із рибавірином чи 24 тижні без рибавірину або пре- чи посттрансплантаційна профілактика (i)	
	<b>OBV/PTV/r + DSV</b>	12 тижнів при генотипі 1a	Не рекомендовано	
	<b>OBV/PTV/r + DSV + RBV</b>	12 тижнів при генотипі 1b	12 тижнів при генотипі 1b 24 тижні при генотипі 1a	Не рекомендовано
	<b>OBV/PTV/r + RBV</b>	12 тижнів при генотипі 4	24 тижні при генотипі 4	Не рекомендовано
	<b>2</b>	<b>SOF + DCV + RBV</b>	12 тижнів без рибавірину	12 тижнів без рибавірину
	<b>SOF + RBV</b>	12 тижнів	16-20 тижнів (iii)	
<b>3</b>	<b>SOF + PEG-IFN/RBV</b>	Не рекомендовано (iv)	12 тижнів для осіб, які можуть приймати пег-інтерферон	Не рекомендовано
	<b>SOF + RBV</b>	24 тижні	Не рекомендовано	
	<b>SOF + DCV + RBV(iii)</b>	12 тижнів без рибавірину	24 тижні з рибавірином	
<b>5</b>	<b>SOF/LDV</b>	12 тижнів без рибавірину	12 тижнів без рибавірину	
<b>6</b>	За відсутності клінічних даних щодо АППД при лікуванні ВГС генотипу 6 осіб слід лікувати аналогічно до режимів, що застосовуються при генотипах 1 та 4			

**RBV = рибавірин**

*SOF* = софосбувір  
*SMP* = симепревір  
*DCV* = даклатасвір  
*LDV* = ледінасвір  
*OBV* = омбітасвір  
*PTV/r* = паритапревір/RTV  
*DSV* = дасабувір

- i. Особи з цирозом і негативними прогностичними ознаками щодо відповіді на лікування можуть проходити терапію 24 тижні рибавірином (негативні прогностичні ознаки; одержували лікування раніше; кількість тромбоцитів < 75x10<sup>3</sup>/мкл)
- ii. Можливе продовження до 16 тижнів у осіб з цирозом, які раніше не одержували лікування, або осіб із рецидивом; до 20 тижнів – у осіб з цирозом, які вже отримували лікування.
- iii. На основі висновків експертів та попередніх даних досліджень серед осіб, які брали участь у програмах розширеного доступу перед випуском у продаж.
- iv. Див. Інтерфероновмісні режими лікування ВГС у осіб із коінфекцією ВІЛ/ВГС.

#### **Хто потребує лікування**

Прогностичні чинники СВВ до початку лікування включають характеристики і вірусу, і пацієнта: генотип ВГС, рівень РНК ВГС, стадія захворювання печінки, расова належність пацієнта, IL28B генотип пацієнта. Хоча клінічна стабілізація ВІЛ-захворювання (завдяки АРТ або без неї) наполегливо рекомендується до початку лікування в зв'язку із ВГС, відсутня істотна асоціація між вмістом CD4 клітин та супресією ВІЛ із результатом лікування в зв'язку із ВГС (77).

Чинниками, які свідчать на користь початку лікування в зв'язку із хронічною ВГС-інфекцією, за високої ймовірності СВВ, або внаслідок медичних показань, є наявність:

- Інфекції ВГС генотипу 2 або 3;
- Інфекції ВГС генотипу 1 та вірусемія низького рівня (РНК ВГС < 400 000 МО/мл);
- Інфекції ВГС генотипу 1 та сприятливий IL28B генотип пацієнта (тобто, С/С);
- Тяжкого фіброзу печінки (мостовидний фіброз або цироз);
- Васкуліту (внаслідок ВГС-інфекції);
- Мембранопроліферативного гломерулонефриту (внаслідок ВГС-інфекції);
- Високої вмотивованості пацієнта.

Чинники, які свідчать на користь відтермінування лікування в зв'язку із ВГС-інфекцією, через серйозні побічні явища, такі:

- ВІЛ-інфекція, в зв'язку із якою пацієнт не отримував лікування, та важкий імунodefіцит (тобто вміст CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup>);
- Декомпенсація захворювання печінки із розвитком коагулопатії, енцефалопатії, асцити або кровотечі із варикозних вен;
- Важкі супутні захворювання, як-от рак або серцево-легеневе захворювання;
- Важке, неконтрольоване психіатричне захворювання;
- Зловживання алкоголем та/або наркотиками;
- Важка, неконтрольована гематологічна патологія, свідченням чого є вміст гемоглобіну < 10,0 г/дл, абсолютний вміст нейтрофілів < 1000/мкл, вміст тромбоцитів < 50 000/мкл;
- Для жінок – період вагітності або грудного вигодовування; для жінок, здатних до народження дитини – небажання користуватись протизаплідними засобами під час терапії та 6 місяців по її завершенні;
- Для чоловіків, уразі вагітності партнерки або небажання партнерки, здатної до народження

дитини, користуватись протизаплідними засобами під час терапії та 6 місяців після її завершення, внаслідок потенційного тератогенного впливу рибавіріну, який передається із спермою;

- Саркоїдоз (внаслідок ризику загострення при отриманні ІФН);
- Активне, неконтрольоване автоімунне захворювання (внаслідок ризику загострення при отриманні ІФН);
- Гемоглобінопатії, як-от велика таласемія та серповидноклітинна анемія (протипоказання до застосування рибавіріну).

### **Особливості початку АРТ**

Оптимальний час початку АРТ за потреби лікування в зв'язку з ВГС-інфекцією не визначений. Для початку лікування в зв'язку з ВГС-інфекцією потрібна стабілізація ВІЛ-захворювання, завдяки АРТ або без неї. Хоча специфічна межа вмісту CD4 клітин не визначена, до досліджень методів лікування в зв'язку з ВГС, переважно, залучались пацієнти із вмістом CD4 клітин  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, в одне дослідження були залучені пацієнти з поєднаною інфекцією та ще більшою супресією РНК ВГС, у яких вміст CD4 клітин становив  $\geq 450$  клітин/мм<sup>3</sup> (3, 78). Відповідно, більшості пацієнтів із поєднаною ВІЛ/ВГС інфекцією із вмістом CD4 клітин  $< 350$  клітин/мм<sup>3</sup>, яким потрібна АРТ, проходження АРТ має проводитись протягом, принаймні, 6 місяців допочатку лікування в зв'язку з ВГС-інфекцією; лікування в зв'язку з ВГС-інфекцією, як правило, не рекомендоване пацієнтам із вмістом CD4 клітин  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (СІІ). Однак пацієнтам із поєднаною інфекцією, які не переносять АРТ внаслідок рецидивного ушкодження печінки, асоційованого із отриманням антиретровірусних засобів, лікування в зв'язку із ВГС може бути доцільним (СІІ) (59).

Одночасне проведення АРТ та анти-ВГС терапії, як правило, є прийнятним; втім таке комбіноване втручання потребує складної схеми, отримання пацієнтом великої кількості препаратів, загрожує лікарськими взаємодіями та зростанням токсичного впливу. Важка анемія, асоційована з ПегІНФ/рибавіріном, частіше спостерігається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при прийманні одночасно з зидовудином; отже, комбінованого застосування **слід уникати** (АІ). Рибавірін інгібує також інозит-5-монофосфат дегідрогеназу, внаслідок чого підсилюється токсичний вплив діданозину. Оскільки є підтвердження випадків симптоматичного, інколи летального, лактоацидозу при одночасному отриманні рибавіріну та діданозину, їхнє комбіноване застосування **суворо протипоказане** (АІ). В окремих дослідженнях застосування абакавіру асоціювалось із зниженням ймовірності СВВ, якщо порівнювати із іншими схемами АРТ (79, 80); однак у інших дослідженнях цей висновок підтверджений не був (81, 82). Відміна абакавіру усім пацієнтам до початку анти-ВГС терапії **не рекомендована** (ВІІ).

Є істотна можливість лікарської взаємодії при комбінації АРВ засобів із ІІІ ВГС (телапівіром або боцепівіром). Відповідно, окремі експерти рекомендують завершити фазу застосування ІІІ ВГС в анти-ВГС терапії до початку АРТ пацієнтам із поєднаною інфекцією та вмістом CD4 клітин  $> 500$  клітин/мм<sup>3</sup>. Проведені дослідження фармакокінетичної взаємодії та/або клінічні дослідження частини, але не усіх АРВ та ІІІ ВГС. З огляду на отримані дані, можливе застосування телапівіру в комбінації із ефавіренцом (при збільшенні дози телапівіру з 750 мг до 1125 мг), атазановіром, підсиленим ритонавіром, та ралтегравіром. Під час незавершеного дослідження 2-ої фази боцепівірів застосовувався в комбінації із дарунавіром, підсиленим ритонавіром, атазановіром, підсиленим ритонавіром, лопінавіром, підсиленим ритонавіром, або ралтегравіром. Дані проведених досліджень лікарської взаємодії, за приймання цих засобів здоровими волонтерами, свідчать про двосторонній вплив на концентрацію боцепівіру та ІІІ ВІЛ-1, але не ралтегравіру. Якщо проведення анти-ВГС терапії ще не розпочато, боцепівірів слід призначати лише пацієнтам, які не отримують АРТ, або отримують схему із ралтегравіром. До початку призначення телапівіру або боцепівіру ВІЛ-інфікованим пацієнтам, яким потрібна АРТ, та які отримують засоби, можливість лікарської взаємодії яких із ІІІ ВГС підтверджена або підозрюється, потрібне обстеження пацієнта та визначення можливості зміни схеми АРТ (із



урахуванням історії отримання АРВ засобів та визначення генотипу ВІЛ, якщо воно проводилось). Вразі модифікації АРТ для забезпечення можливості застосування телапівіру або боцепівіру моніторинг пацієнтів, для визначення стерпності або ефективності нового режиму АРТ, має здійснюватись принаймні протягом 4-х тижнів до початку лікування в зв'язку із ВГС. При проведенні комбінованої терапії із поєднаною ВІЛ/ВГС-інфекцією необхідний моніторинг вмісту РНК ВІЛ та ВІЛ ВГС. Після завершення курсу ІІІ ВГС можливе переведення пацієнта на попередній режим АРТ, за згодою пацієнта та рішенням лікаря.

ПРОЕКТ

Взаємодія між АППД та АРВ-препаратами

Препарати проти ВГС	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MV C	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Боцепревір	D35%	↓D	↓32%D44	↓45%D34	↓19%E20	↑10%D23	↓E	↓6%E39	E	↔	↓D	↔	↔	↔	↔	↔	↔(i)
Даклатасвір	↑110%(ii)	↑	↑40%	↑15%	↓32%(iii)	↓	↓	↔	↔	↔	↑(ii)	↔	↔	↔	↔	↑10%E10%	↔
Омбітасвір/пари тапревір/дасабувір	↑94%(i v)	↑	D(v)	↑	vii	↓E?	↓E?	E(viii)	E	E38%	↑	E134%	↔	↔	↔	↔	↔
Омбітасвір/пари тапревір/r	↑(iv)	↑	↑(vi)	↑	vii	↓E?	↓E?	E(viii)	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	↔	↔
Симепревір	↑	↑	↑	↑	↓71%	↓	↓	↑6%E12	↔	↔	↑	↓11%E8	↔	↔	↔	↓14%E1	↔
Софосбувір/ледіпасвір	↑8/113%(ix)	↑E(ix)	↑34/39%(ix)	↔(ix)	↓-/34%(ix)	↔	↔	↔(ix)	E?	↔	↑36/78E(ix)	D≈20%	↔	↔	↔	E(ix)	↔
Софосбувір	↔	↑	↑34%	↔	↓6%D4%	↔	↔	↑9%E6%	↔	↔	↔	↓5%D2	↔	↓6%	↔	↓6%	↔
Телапревір	↓20%E	↓D	↓35%D40	↓54%	↓26%D7	↓16%	↓?	↓5%E	E	E25	↑13%D16	E31%	↔	↔	↔	E30%(i)	↔(i)

**Легенда**

- ↑ потенційно підвищена експозиція АППД
- ↓ потенційно знижена експозиція АППД
- ↔ немає суттєвого впливу
- D потенційно знижена експозиція АРВ-препарату
- E потенційно підвищена експозиція АРВ-препарату

**Кольорові позначення**



	клінічно значущої взаємодії не очікується.
	не слід застосовувати ці препарати одночасно
	потенційна взаємодія, що може вимагати корекції дози чи ретельного моніторингу

Примітка: позначка (зелена, бурштинового кольору, червона) для позначення клінічної значущості взаємодії між препаратами взята з [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org).

Числа вказують на площу під фармакокінетичною кривою (AUC) АППД та АРВ-препаратів за даними досліджень щодо взаємодії лікарських препаратів. Софосбувір/ледінасвір: перше/друге число відноситься до змін AUC софосбувіру/ледінасвіру.

- i. Потенційна мієлотоксичність.
- ii. Дозу даклатасвіру слід знизити до 30 мг на день при застосуванні разом з ATV/r or EVG/c. При застосуванні непідсиленого ATV корекція дози не потрібна.
- iii. Дозу даклатасвіру слід знизити до 90 мг на день.
- iv. Використовуйте тільки з непідсиленим ATV та в осіб, у яких не було виявлено суттєвих мутацій вірусу ВІЛ щодо інгібіторів протеази (ATV підвищував експозицію паритапревіра через інгібування CYP3A4 та OATP1B1/3, не рекомендовано для застосування без дасабувіра).
- v. Одночасне застосування знижувало стабільну концентрацію DRV приблизно на 50%. Однак одночасне застосування DRV з омбітасвіром/паритапревіром/r + дасабувір не рекомендоване згідно з Інформацією про призначення, затвердженою в США; характеристика препарату для європейських країн вказує, що DRV (у дозі 800 мг на день при одночасному прийомі з омбітасвіром/паритапревіром/r + дасабувір) можна призначати за відсутності множинної резистентності ВІЛ до інгібіторів протеази, а також його слід призначати без додаткового прийому RTV.
- vi. Підвищення експозиції паритапревіру при одночасному прийомі з 800 мг DRV з препаратом *Viekirax*.
- vii. Серйозні проблеми з переносимістю.
- viii. Не рекомендовано, якщо користь не переважає ризик потенційного подовження інтервалу QT з підвищенням концентрації рилпівіріну, одночасний прийом можна розглядати лише особам, у яких відома наявність подовження інтервалу QT, та без одночасного призначення інших препаратів, що викликають подовження інтервалу QT.
- ix. Потрібний частий моніторинг функції нирок через підвищення концентрації тенофовіру, якщо він входить до режиму.

### Літературні джерела

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436-2441. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552026>.
2. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA.* 2007;297(7):724-732. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312292>.
3. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):705-714. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702586>.
4. Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat.* 2000;7(3):196-202. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10849261>.
5. Staples CT, Jr., Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1999;29(1):150-154. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433578>.
6. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2002;34(6):831-837. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11833007>.
7. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 2002;288(2):199-206. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095384>.
8. Ciesek S, Friesland M, Steinmann J, et al. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides. *J Infect Dis.* 2010;201(12):1859-1866. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441517>.

9. Painsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis.* 2010;202(7):984-990. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20726768>.
10. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol.* 2006;45(4):607-616. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901579>.
11. Alter MJ. Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol.* 2008;48(1):2-4. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023493>.
12. Centers for Disease C, Prevention. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic--Nevada, 2007. *MMWR.* Morbidity and mortality weekly report. 2008;57(19):513-517. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480743>.
13. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med.* 1991;115(10):764-768. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656825>.
14. Lissen E, Alter HJ, Abad MA, et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12(11):827-831. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509282>.
15. van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis.* 2007;196(2):230-238. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570110>.
16. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS.* 2010;24(12):1799-1812. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601854>.
17. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005;41(3):395-402. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007539>.
18. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS.* 2007;21(8):983-991. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457092>.
19. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1609-1617. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422083>.
20. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2008;198(5):683-686. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627270>.
21. Taylor LE, Holubar M, Wu K, et al. Incident hepatitis C virus infection among US HIV-infected men enrolled in clinical trials. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52(6):812-818. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282184>.
22. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA.* 2004;292(2):224-236. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249572>.
23. Stolte IG, Dukers NH, Geskus RB, Coutinho RA, de Wit JB. Homosexual men change to risky sex when perceiving less threat of HIV/AIDS since availability of highly active antiretroviral therapy: a longitudinal study. *AIDS.* 2004;18(2):303-309. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075549>.
24. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *The New England Journal of Medicine.* 1994;330(11):744-750. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8107740>.
25. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S106-113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407583>.
26. McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):315 e311-315. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771997>.
27. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol.* 2010;9(Suppl):92-97. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714003>.
28. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1880-1889. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267758>.
29. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S6-9. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352363>.

30. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(20):1452-1457. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794193>.
31. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006;130(3):632-638. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530503>.
32. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*. 1995;332(22):1463-1466. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7739682>.
33. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9121257>.
34. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Elevated liver enzymes following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 2000;283(19):2526-2527. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815113>.
35. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054-1058. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498659>.
36. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001;34(6):1193-1199. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732009>.
37. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(4):779-789. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800956>.
38. Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2005;11(11):1425-1430. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16237709>.
39. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42(6):799-805. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973779>.
40. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632-1641. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908797>.
41. Smith JA, Aberle JH, Fleming VM, et al. Dynamic coinfection with multiple viral subtypes in acute hepatitis C. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1770-1779. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067369>.
42. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S3-20. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407572>.
43. Chamot E, Hirschel B, Wintch J, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS*. 1990;4(12):1275-1277. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1965126>.
44. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):575-577. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655348>.
45. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clin Liver Dis*. 2003;7(1):179-194. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691466>.
46. Hagan H, Jarlais DC, Friedman SR, Purchase D, Alter MJ. Reduced risk of hepatitis B and hepatitis C among injection drug users in the Tacoma syringe exchange program. *Am J Public Health*. 1995;85(11):1531-1537. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7485666>.
47. Hagan H, McGough JP, Thiede H, Weiss NS, Hopkins S, Alexander ER. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol*. 1999;149(3):203-213. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9927214>.
48. Vlahov D, Junge B, Brookmeyer R, et al. Reductions in high-risk drug use behaviors among participants in the Baltimore needle exchange program. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16(5):400-406. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9420320>.
49. Centers for Disease C, Prevention. Sexual transmission of hepatitis C virus among HIV-infected men who have sex with men--New York City, 2005-2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(28):945-950. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775948>.
50. Lambers FA, Brinkman K, Schinkel J, et al. Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM: the effect of treatment duration. *AIDS*. 2011;25(10):1333-1336. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516025>.
51. Piroth L, Larsen C, Binquet C, et al. Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients: the HEPaIG study. *Hepatology*. 2010;52(6):1915-1921. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21064156>.

52. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M, et al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(4):1216-1224. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803561>.
53. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998;28(3):805-809. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731576>.
54. Forns X, Bruix J. Treating hepatitis C in patients with cirrhosis: the effort is worth it. *J Hepatol*. 2010;52(5):624-626. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334945>.
55. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed June 1, 2012
56. ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. Number 248, July 1998 (replaces No. 174, November 1992). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;63(2):195-202. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9856330>.
57. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*. 2005;65(6):807-811. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186517>.
58. Hegenbarth K, Maurer U, Kroisel PM, Fickert P, Trauner M, Stauber RE. No evidence for mutagenic effects of ribavirin: report of two normal pregnancies. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(7):2286-2287. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11467687>.
59. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(2):255-260. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652289>.
60. Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V, et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS*. 2007;21(13):1811-1815. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690581>.
61. European Paediatric Hepatitis CVN. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1872-1879. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267757>.
62. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(3):236-245. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242196>.
63. Grubert TA, Reindell D, Kastner R, et al. Rates of postoperative complications among human immunodeficiency virus-infected women who have undergone obstetric and gynecologic surgical procedures. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(6):822-830. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850864>.
64. Grubert TA, Reindell D, Kastner R, Lutz-Friedrich R, Belohradsky BH, Dathe O. Complications after caesarean section in HIV-1-infected women not taking antiretroviral treatment. *Lancet*. 1999;354(9190):1612-1613. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10560681>.
65. Fiore S, Newell ML, Thorne C, European HIViOG. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*. 2004;18(6):933-938. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060441>.

## **Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія/інфекція, збудником якої є вірус JC**

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### **Епідеміологічні характеристики**

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) – опортуністична інфекція центральної нервової системи (ЦНС), причиною якої є поліомавірус JC (JCV), і яка характеризується вогнищевою демієлінізацією нейронів головного мозку (1, 2). Вірус поширений в усьому світі, виявляється, за результатами серологічного дослідження у 39-69% дорослих (3–6). Первинне інфікування JCV найчастіше відбувається в дитинстві, симптоми не ідентифіковані, більшість пацієнтів є хронічними носіями без симптомів, що пояснює виявлення вірусної ДНК в сечі 20-30% дорослих із нормальним імунологічним статусом (4, 7–11).

За відсутності ВІЛ-інфекції ПМЛ спостерігається рідко, характерними маніфестаціями є ускладнення інших захворювань або медикаментозної терапії, які погіршують функції імунної системи (12–14). Протягом останніх років є повідомлення про випадки ПМЛ у пацієнтів, які отримували імуномодуючі гуманізовані антитіла, зокрема наталізумаб (15), ефалізумаб (16), інфліксимаб (17) та рітуксимаб (18). Викликає тривогу можливе збільшення ризику ПМЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при отриманні рітуксимабу в зв'язку із не-Ходжкінською лімфомою (19, 20), проте випадки ПМЛ за таких обставин наразі не спостерігались.

До впровадження комбінованої антиретровірусної терапії (АРТ) ПМЛ виявляли у 3-7% пацієнтів, хворих на СНІД (21–23), майже завжди інфекція була причиною смерті; спонтанна ремісія була рідкісною (24). Після широкого впровадження АРТ в розвинутих країнах частота ПМЛ значно знизилась (25), тимчасом смертність у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у разі захворювання, залишається високою (26–28). На відміну від інших опортуністичних інфекцій ЦНС, для майже повного запобігання яким достатньо підтримки вмісту клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) на рівні, вищому за 100–200 клітин/мм<sup>3</sup>, ПМЛ можлива і за таких умов, а також при проходженні АРТ (2, 29, 30). Крім того, можливий розвиток ПМЛ і після початку АРТ та відновлення імунної системи, про що йтиметься нижче (2, 31).

### **Клінічні прояви**

Клінічними проявами ПМЛ є вогнищевий неврологічний дефіцит, як правило, захворювання починається зненацька та швидко прогресує. Оскільки можлива демієлінізація нейронів різних відділів головного мозку, прояви у різних пацієнтів варіюють. Можливе ураження будь-якої ділянки ЦНС, хоча найчастіше зміни локалізуються в потиличних долях (із геміанопсією), лобній та тім'яній долях (афазія, геміпарез, та геміпарестезія), ніжках мозочку та в білій речовині (дизметрія та атаксія) (12). Ураження спинного мозку спостерігається рідко (32). Хоча можливі множинні ураження, найчастіше клінічно значущим є одне. Перші симптоми та ознаки часто проявляються як частковий дефіцит (наприклад, слабкість однієї ноги), інтенсивність симптоматики з часом зростає та поширюється на інші частини тіла (із розвитком, наприклад, геміпарезу), із концентричним збільшенням зони ураження або поширенням ураження вздовж провідних шляхів мозку [білої речовини]). Вогнищевий або мультифокальний характер патології обумовлює відповідну клінічну картину, із чіткими симптомами та ознаками (на відміну від дифузної енцефалопатії), або ізольованій деменції чи поведінковому синдрому, які спостерігаються нечасто без супутніх вогнищевих патологій (33).

Розвиток демієлінізації з часом, із клінічним прогресуванням протягом кількох тижнів, часто є ключем до діагнозу, оскільки інші вогнищеві ураження мозку, внаслідок опортуністичних інфекцій (церебральний токсоплазмоз та первинна лімфома ЦНС), як правило, прогресують протягом кількох годин або днів, а інфаркт мозку розвивається ще швидше. Головний біль та

лихоманка не є характерними для захворювання, окрім важких випадків запальної ПМЛ (дивись нижче), але судоми спостерігаються у майже 20% пацієнтів із ПМЛ та асоціюються із ураженнями, локалізованими безпосередньо біля кори головного мозку (34).

### Діагностика

Діагностика ПМЛ ґрунтується на комбінації клінічних симптомів та даних інструментальних досліджень. Перший крок полягає в ідентифікації клінічної картини стійкого прогресування вогнищового нейрологічного дефіциту. Дослідження методом магнітного резонансу майже завжди підтверджує виразні ураження білої речовини в зонах мозку, відповідних за наявний дефіцит. Ураження на T-2 зважених зображеннях, отриманих в режимі інверсійного відновлення із пригніченням сигналу рідини, виглядають, як гіперінтенсивні (білі), а на T-1 зважених зображеннях – як гіпоінтенсивні (темні) (2). Ця різниця, хоча вона може бути і незначною, допомагає відрізнити ураження, зумовлені ПМЛ, від інших патологій, зокрема від уражень білої речовини при ВІЛ-асоційованому енцефаліті. На відміну від церебрального токсоплазмозу та первинної лімфоми ЦНС, ефект пухлини або зміщення нормальних структур, як правило, відсутні. Хоча контрастне підсилення спостерігається в 10-15% випадків, воно є нещільним, виглядає тонким або сітчастим, локалізується біля країв уражень. Відхилення від такої характерної рентгенологічної картини можливе при запальній формі ПМЛ в умовах відновлення функцій імунної системи після початку АРТ (дивись нижче). Досконаліші методи інструментальних досліджень, як-от дифузно-зважена візуалізація та магнітно-резонансна спектроскопія, забезпечують отримання додаткової діагностичної інформації (35–37). Нові ПМЛ-ураження та зони поширення уражень великого розміру дають інтенсивний сигнал на дифузно-зважених зображеннях, характеризуються зовнішнім коефіцієнтом дифузії від нормального до низького, що свідчить про обмежену дифузію. Такі зміни спостерігаються в зонах активної інфекції та набряку олігодендроцитів. Давніші ураження та центри уражень великого розміру характеризуються більшим значенням зовнішнього коефіцієнту дифузії. За результатами магнітно-резонансної спектроскопії, як правило, виявляють зниження вмісту N-ацетиласпартату та збільшення вмісту холіну, зумовлене втратою аксонів та клітинних мембран, а також розпадом мієліну, відповідно, зміни є найбільшими в центрах уражень (38).

У більшості випадків захворювання на ПМЛ, комбінація клінічної та рентгенологічної картини підтверджує гіпотетичний діагноз. Підтвердження такого діагнозу не потрібне. Хоча, насправді, в атипових випадках, та навіть у типових випадках, підтвердження дозволяє лікарю швидко розпочати АРТ найдоцільнішою схемою, та відкидає потребу подальших діагностичних обстеженнях при прогресуванні захворювання. Підтвердження діагнозу також дозволяє визначити прогноз.

Як правило, першим кроком для підтвердження діагнозу є дослідження цереброспінальної рідини (ЦСР) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), для виявлення ДНК JCV. Позитивний результат аналізу отримують для 70-90% пацієнтів без АРТ, для яких позитивний результат є очікуваним, з огляду на клінічний контекст, тобто, за наявності підгострого розвитку вогнищевих нейрологічних порушень та відповідної рентгенологічної картини (9, 39). Виявлення JCV в ЦСР можливе у 60% пацієнтів, які отримують АРТ (40). Для пацієнтів, які не отримують АРТ, дані стосовно кількості копій ДНК JCV забезпечують додаткову інформацію для визначення прогнозу, хоча зв'язок між кількістю копій та прогнозом є менш очевидним для пацієнтів, які отримують АРТ (41, 42). Аналіз ЦСР слід повторити вразі негативного результату дослідження, якщо є ґрунтовна підозра на ПМЛ та виключений альтернативний діагноз (наприклад, за результатами аналізу ЦСР методом ПЛР, для виявлення вірусу varicella zoster та вірусу Епштейн-Барра, тобто збудників енцефаліту та первинної лімфоми ЦНС, відповідно).



В окремих випадках для встановлення діагнозу потрібна біопсія мозку. ПМЛ, як правило, ідентифікують за характерною цитопатологією, зокрема олігодендроцитів із включеннями в ядра, зміненими астроцитами та навантаженими ліпідами макрофагами, із ідентифікацією JCV або поліомавірусу із перехресною реакцією, імуногістохімічним методом, методом гібридизації нуклеїнових кислот *in situ*, або електронної мікроскопії (12, 43, 44).

Серологічні дослідження, як правило, недоцільні, з огляду на наявні антитіла до JCV в сироватці крові переважної частини населення. Проте проведена оцінка можливості стратифікації ризику ПМЛ при застосуванні наталізумабу методом перевірки на наявність антитіл (6), можливо, цей метод може застосовуватись для оцінки ризику при ВІЛ-інфекції. Виявлення антитіл до JCV в оболонках мозку також може бути корисним для діагностичного обстеження (45), але потрібне подальше проспективне дослідження цієї методики.

### **Запобігання зараженню**

JCV поширений по всьому світу, і, як уже зазначалось, антитіла до вірусу виявляють у 20-60% осіб, 20-річного віку (46). Наразі методи запобігання зараженню невідомі.

### **Профілактика захворювання**

У багатьох осіб JCV є причиною латентної та, інколи, продуктивної, хоча і без клінічних ознак, інфекції нирок та інших внутрішніх органів, інтенсивність системної інфекції може зростати в умовах імунодефіциту. Питання щодо латентності JCV в ЦНС, а також розвитку ПМЛ внаслідок проксимальної гематогенної дисемінації є спірним (47, 48). Захист забезпечується або запобіганням проникненню вірусу до ЦНС, або відверненням активної реплікації вірусу, методом ефективного контролю імунної системи. Отже, єдиним ефективним методом профілактики захворювання є запобігання ВІЛ-асоційованому дефіциту шляхом АРТ (АII).

### **Лікування захворювання**

Специфічна терапія в зв'язку із JCV-інфекцією або ПМЛ відсутня. Головною методикою лікування є АРТ, щоб усунути імуносупресію, яка перешкоджає нормальній реакції організму хазяїна на вірус. Стратегія лікування залежить від статусу отримання пацієнтом антиретровірусних (АРВ) засобів та ефекту терапії. Отже, при виявленні ПМЛ у пацієнта, який терапію не отримує, потрібне негайне призначення АРТ (АII). За таких умов приблизно у половини ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається ремісія та припинення прогресування захворювання. Нейрологічний дефіцит часто зберігається, але у окремих пацієнтів спостерігається клінічне покращення (27, 49–55). В одному ретроспективному дослідженні, до якого було послідовно залучено 118 пацієнтів, які отримували АРТ, медіана виживання 75 пацієнтів (63,6%) становила 114 тижнів (2,2 роки) після встановлення діагнозу ПМЛ (55). Зміна неврологічних функцій у пацієнтів, які вижили, класифікувалась як одужання або покращення у 33 пацієнтів, стабілізація або погіршення – у 40 пацієнтів, відповідь невідома – у 2 пацієнтів. Згідно із даними іншого нещодавнього ретроспективного дослідження, у 42% пацієнтів із ПМЛ, які вижили та отримували АРТ, виявлений дефіцит від середнього до високого ступеня важкості (56). Вміст CD4 клітин в периферичній крові при встановленні діагнозу є єдиним прогностичним фактором виживання; відносний ризик смерті становить 2,7 для пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо порівнювати із пацієнтами з більшим вмістом CD4 клітин. У ряді інших випадків несприятливий прогноз асоціювався із високим вмістом РНК ВІЛ в плазмі крові при встановленні діагнозу, низькою вірусологічною відповіддю на АРТ, та ураженням стовбура мозку (30, 49, 51, 52, 54, 55, 57). Контрастне підсилення на рентгенологічних зображеннях є прогностичним фактором сприятливішого результату (29).

Необхідна оптимізація АРТ для забезпечення супресії вірусу у пацієнтів з ПМЛ, які отримували АРТ, якщо у них зберігається вірусемія внаслідок недотримання терапевтичного режиму або резистентності до АРВ-засобів (АIII). Більш проблематичними є пацієнти, у яких

ПМЛ розвивається всупереч успішній супресії вірусу, завдяки отриманню АРТ. Попередній звіт стосовно результатів інтенсивної терапії із застосуванням чотирьох класів АРВзасобів (між ними й енфувітриду) пацієнтам із ПМЛ свідчить, що така стратегія може забезпечити виживання, вище за очікуване (58), однак повного звіту немає і структуроване дослідження не проводилось. Отже, свідчення на користь інтенсифікації АРТ в зв'язку із ПМЛ наразі відсутні.

Пропонувалось також застосування АРВ-засобів із кращим проникненням в ЦНС, із використанням оцінки ефективності проникнення в ЦНС (СРЕ) як інструкції. Така оцінка ґрунтується на фармакологічних характеристиках АРВ-засобів, якими визначається їхня здатність проникати в ЦНС (або, частіше, в ЦСР), а також, за наявності таких властивостей, на впливі на ЦНС та проти ВІЛ (59). В одному дослідженні було встановлено, що на початку ери комбінованої АРТ висока оцінка СРЕ асоціюється із збільшенням терміну виживання після діагностики ПМЛ, натомість пізніше, при удосконаленні АРТ, ефект оцінки СРЕ втратив важливість через появу активніших схем АРТ, які забезпечили ефективніший контроль вірусного навантаження (60). Отже, наразі доцільність вибору засобів із високою оцінкою СРЕ не визначена. Ймовірно, саме системна ефективність, а не ефективність дії в ЦНС, є важливішим аспектом АРТ за таких умов, оскільки найважливіший ефект АРТ при ПМЛ полягає у відновленні здатності імунної системи пригнічувати JCV, завдяки чому обмежується інфекція ЦНС.

Історія специфічного спрямованого лікування в зв'язку із ПМЛ включає окремі повідомлення про успіх терапії, ефективність якої не була підтверджена даними контрольованих досліджень. Враховуючи такі повідомлення та продемонстровану *in vitro* інгібуючу активність стосовно JCV, було проведено клінічне дослідження результатів внутрішньовенного (в/в) та субарахноїдального введення цитарабіну (цитозину арабінозиду), але користь введення засобу обома способами продемонстрована не була (61). Отже, застосування цитарабіну **не рекомендоване**(АІІ). Також надходили повідомлення про сприятливий клінічний вплив цидофовіру, але в кількох масштабних дослідженнях, зокрема ретроспективних дослідженнях методом випадок-контроль, у відкритому клінічному дослідженні, а також згідно з висновками мета-аналізу даних п'яти масштабних досліджень, користь продемонстрована не була (40, 53–55, 62). Отже, застосування цидофовіру також **не рекомендоване**(АІІ). Нещодавно було продемонстровано, що гексадецилоксипропіл-цидофовір, похідна ефіру жирних кислот, пригнічує реплікацію JCV в клітинних культурах (63), але його ефективність щодо ВІЛ-асоційованого ПМЛ не визначена.

Із урахуванням повідомлення про те, що серотонергічний рецептор 5HT<sub>2a</sub> може бути клітинним рецептором JCV в системі гліальних клітин (64, 65), було запропоноване застосування лікарських засобів, які блокують рецептори 5HT<sub>2a</sub>, зокрема оланзапіну, зиспразидону, мітразапіну, ципрогептадину та рісперідону (66), хоча обґрунтування такої практики є небезперечним (67). Знову ж таки, окремі повідомлення про сприятливі результати (1, 68–71) не були підтверджені даними, отриманими в ряді більшої кількості випадків когортних дослідженнях або клінічних дослідженнях. Отже, наразі цей клас лікарських засобів **рекомендований бути не може**(ВІІІ).

Після того, як в дослідженні клітинних культур було встановлено, що реплікація JCV пригнічується інгібітором топоізомерази (72), було проведено дослідження його аналога – топотекану. Отримані результати свідчать про сприятливий вплив, виявлений у деяких пацієнтів, але результат мало відрізнявся від природнього перебігу у інших ВІЛ-інфікованих пацієнтів, до того ж засіб токсично впливає на систему кровотворення (73). Наразі застосування топотекану також **не рекомендоване**(ВІІІ).

Нещодавно було почато клінічне дослідження фази І/ІІ протималярійного засобу, мефлохіну,

із урахуванням його активності проти JCV, продемонстрованої *in vitro*. Дослідження було припинене достроково фармацевтичною компанією-спонсором, внаслідок відсутності продемонстрованої ефективності (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00746941>). Наразі отримані результати представлені лише на конференції та в формі анотації (74).

Проведені також дослідження імуномодулюючих засобів для лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ВІЛ, втім жодне з них не перевірялось в проспективному, контрольованому клінічному дослідженні. Хоча початковий ретроспективний аналіз свідчить про те, що інтерферон-альфа може покращити виживання (75), результати наступного ретроспективного аналізу продемонстрували не більшу ефективність, ніж забезпечувану АРТ; отже, застосування інтерферону-альфа не можна **рекомендувати** (76). Є одне підтвердження невдачі терапії із застосуванням інтерферону-бета в зв'язку із ВІЛ-асоційованою ПМЛ (77), а також випадок розвитку ПМЛ, асоційованого із отриманням наталізумабу, у пацієнтів, які отримували інтерферон-бета в зв'язку із розсіяним склерозом (15). Є повідомлення про покращення або зникнення обумовлених ПМЛ неврологічних порушень у трьох пацієнтів, не інфікованих ВІЛ: одному пацієнту із Ходжкінською лімфою була проведена аутологічна трансплантація кісткового мозку; другому, із низькорівневою лімфою, була проведена трансплантація алогенних стовбурових клітин; третій пацієнт, із мієлодиспластичним синдромом, отримував інтерлейкін-2 (78–80). Належні дослідження, із урахуванням даних цих повідомлень, також не проводились.

### ***Особливості початку АРТ***

Пацієнтам, які не отримують лікування в зв'язку із ВІЛ, необхідне призначення АРТ одразу після виявлення ПМЛ (АІІ). Пацієнтам, які вже отримують терапію та дотримуються рекомендованого режиму, при наявності вірусу в плазмі крові, слід модифікувати АРТ, із урахуванням результатів перевірки чутливості вірусу, виявленого в плазмі крові (АІІ).

### ***Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)***

Моніторинг відповіді на лікування здійснюється методами клінічного обстеження та МРТ. При наявності в ЦСР ДНК JCV до початку АРТ, кількісне визначення ДНК JCV в ЦСР може бути корисним, як базовий показник для визначення відповіді на лікування. Відсутні чіткі рекомендації щодо графіку подальших обстежень, видається доцільним керуватись клінічним перебігом. Якщо стан пацієнта є стабільним або покращується, інструментальне дослідження може бути проведене через 6–8 тижнів після початку АРТ, щоб визначити рентгенологічні ознаки прогресування або імунну відповіді, знімки також можуть використовуватись для порівняння із результатами подальших обстежень вразі погіршення. Вразі раднішого чи пізнішого, ніж через 6-8 тижнів клінічного погіршення, необхідне повторне інструментальне дослідження одразу після виявлення погіршення (ВІІІ).

### ***ПМЛ, як прояв запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС)***

Згідно з наявною інформацією, ПМЛ можлива через кілька тижнів або місяців після початку АРТ (2, 30, 31, 81, 82), клінічні ознаки та рентгенологічні характеристики відрізняються від таких при класичній ПМЛ, зокрема спостерігається нетипове контрастне підсилення, набряк та ефект пухлини, також можливий швидший клінічний плин захворювання. Таку картину називають запальною ПМЛ або ПМЛ як прояв відновлення імунної системи (ПМЛ-СВІС). Спостерігались як випадки демаскування прихованої ПМЛ, так і парадоксальне загострення у пацієнтів із встановленим діагнозом ПМЛ. При гістологічному дослідженні, як правило, виявляють мононуклеарні запальні інфільтрати навколо судин (83–86). Необхідне подальше дослідження, щоби визначити, чи є різниця виявлення JCV в ЦСР при ПМЛ-СВІС та при класичній ПМЛ (49, 87). Вважається, що демаскуючий ПМЛ-СВІС є наслідком відновлення імунної системи на JCV-інфекцію в контексті АРТ, із подальшою локальною імунною та

запальною відповіддю, однак розвитку демаскуючого ПМЛ-СВІС можуть сприяти й інші, ще не встановлені фактори. Подібна, але більш фульмінантна форма ПМЛ-СВІС спостерігається після відміни наталізумабу та обміну плазми у пацієнтів, хворих на розсіяний склероз (15, 88, 89).

Оскільки індуковане АРТ імунне відновлення може асоціюватись із появою або парадоксальним загостренням ПМЛ, практикувалось емпіричне застосування кортикостероїдів, із позитивним результатом (2, 82). Необхідне подальше дослідження результатів застосування кортикостероїдів при ПМЛ, для підтвердження їхньої ефективності, уточнення режиму дозування та тривалості терапії. Наразі застосування цих препаратів вважається виправданим при ПМЛ-СВІС із контрастним підсиленням, наявності набряку або ефекту пухлини, та за клінічного погіршення (ВІІ). Рішення щодо застосування стероїдів може бути дуже важким, оскільки інфекція контролюється імунною відповіддю на JCV, а лікування, яке зменшує таку відповідь, може бути несприятливим. Однак запальна відповідь на ПМЛ, подеколи, може бути загрозливішою, ніж сам вірус, і застосування кортикостероїдів може бути корисним.

Режим дозування та тривалість застосування кортикостероїдів при ПМЛ-СВІС не визначені. Через відсутність порівняльних даних, допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів слід призначати із урахуванням індивідуальних потреб пацієнта. Одна стратегія, за моделлю лікування загострень розсіяного склерозу, полягає в в/в введенні метілпреднізолону, по 1 г на добу, протягом 3–5 днів, із подальшим прийомом преднізону перорально, із поступовим зниженням дози, з урахуванням клінічної відповіді. Зниження дози починається з 60 мг на добу, зниження здійснюється протягом 1–6 тижнів. Необхідний ретельний моніторинг клінічного стану під час зниження дози, для мінімізації системної та імунної відповіді, а також запобігання повторному спалаху СВІС. МРТ із контрастним підсиленням може бути корисним через 2–6 тижнів для підтвердження зникнення запалення та набряку, для отримання нової точки відліку, однак слід враховувати, що МРТ картина може погіршуватись всупереч клінічному покращенню, та клінічний статус, ймовірно, є найкращим індикатором ефективності лікування. Важливо пам'ятати, що АРТ в цей період слід продовжувати із застосуванням стандартних терапевтичних доз (АІІІ).

В одному випадку спостерігався корисний вплив при ПМЛ-СВІС (90), можливо, внаслідок імуномодуючих, а не АРВ властивостей інгібітору ССR5. Подальші дослідження такої методики не проводились.

Хоча окремі клінічні спеціалісти радять призначати допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів в усіх випадках ПМЛ, незалежно від наявності СВІС, така стратегія невиправдана і не рекомендована для пацієнтів із ознаками значного запалення, виявленого за результатами підсиленого контрастом інструментального дослідження або гістологічного дослідження (СІІІ). Якщо стан пацієнта погіршується, інструментальне дослідження слід провести повторно, для моніторингу розвитку СВІС до призначення кортикостероїдів

### ***Заходи вразі невдачі терапії***

Оскільки для ремісії ПМЛ необхідно кілька тижнів, немає чітких критеріїв для визначення невдачі терапії. Однак, як робоче визначення, можливе подальше клінічне погіршення та стійка наявність JCV в ЦСР, без істотного зменшення протягом 3-х місяців. При проведенні АРТ, рівень РНК ВІЛ та зміна вмісту CD4 клітин є додатковою прогностичною інформацією. За невдачі АРТ схему терапії слід змінити із дотриманням стандартних рекомендацій із проведення АРТ. Якщо погіршення ПМЛ продовжується всупереч супресивній анти-ВІЛ терапії, слід розглянути доцільність призначення одного із засобів, зазначених вище, ефективність яких не доведена, проте ризик токсичного впливу не має перевищувати

недоведену користь терапії. Необхідні кращі методи лікування та ретельна оцінка цих методів.

### Профілактика рецидиву

Рецидиви у пацієнтів із ремісією ПМЛ після АРТ спостерігаються рідко (53). Найкращим заходом профілактики, з огляду на її роль запобігання захворюванню, є проведення ефективної АРТ для усунення вірусемії та збереження високого вмісту CD4 клітин (AII).

### Особливі рекомендації під час вагітності

Методи діагностики ПМЛ у вагітних жінок такі ж, як у не вагітних жінок. Лікування під час вагітності полягає в призначенні або оптимізації режиму АРТ.

### Рекомендації щодо профілактики та лікування ПМЛ та JCV-інфекції

- Ефективна противірусна терапія, для запобігання або лікування JCV-інфекції або ПМЛ, відсутня.
- Головною стратегією терапії є збереження імунних функцій або усунення ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, через призначення ефективної АРТ.
- Пацієнтам, які не отримували АРТ раніше, вразі виявлення ПМЛ, АРТ слід призначати негайно (AII).
- Пацієнтам, у яких під час проходження АРТ зберігається вірусемія внаслідок недотримання рекомендованого терапевтичного режиму або резистентності до лікарських засобів, необхідна оптимізація АРТ для забезпечення супресії ВІЛ (AIII).

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; JCV = вірус JC; ПМЛ = прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

### Літературні джерела

1. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol.* Aug 2006;60(2):162-173. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16862584](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16862584).
2. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* Oct 2009;9(10):625-636. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19778765](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19778765).
3. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* Mar 2009;5(3):e1000363. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19325891](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19325891).
4. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis.* Jan 27 2009. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19199540](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19199540).
5. Antonsson A, Green AC, Mallitt KA, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol.* Jul 2010;91(Pt 7):1849-1853. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20219899](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20219899).
6. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Annals of neurology.* Sep 2010;68(3):295-303. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737510>.
7. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, Hara K, Yogo Y. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *J Infect Dis.* Jun 1990;161(6):1128-1133. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2161040](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2161040).
8. Sundsfjord A, Flaegstad T, Flo R, et al. BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1-infected persons: prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. *J Infect Dis.* Mar 1994;169(3):485-490. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8158020](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8158020).
9. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* Jan 15 1999;52(2):253-260. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9932940](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9932940).
10. Lednicky JA, Vilchez RA, Keitel WA, et al. Polyomavirus JCV excretion and genotype analysis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* Apr 11 2003;17(6):801-807. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12660526](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12660526).

11. Kato A, Kitamura T, Takasaka T, et al. Detection of the archetypal regulatory region of JC virus from the tonsil tissue of patients with tonsillitis and tonsilar hypertrophy. *J Neurovirol.* Aug 2004;10(4):244-249. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15371154](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15371154).
12. Richardson EP, Jr., Webster HD. Progressive multifocal leukoencephalopathy: its pathological features. *Prog Clin Biol Res.* 1983;105:191-203. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6304757](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6304757).
13. Garcia-Suarez J, de Miguel D, Krsnik I, Banas H, Arribas I, Burgaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol.* Dec 2005;80(4):271-281. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16315252](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16315252).
14. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology.* Oct 12 2010;75(15):1326-1332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938025>.
15. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* Apr 2010;9(4):438-446. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20298967](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20298967).
16. Molloy ES, Calabrese LH. Therapy: Targeted but not trouble-free: efilizumab and PML. *Nat Rev Rheumatol.* Aug 2009;5(8):418-419. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19648939](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19648939).
17. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis and rheumatism.* Nov 2010;62(11):3191-3195. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722036>.
18. Carson KR, Focosi D, Major EO, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efilizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol.* Aug 2009;10(8):816-824. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19647202](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19647202).
19. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* Sep 1 2006;24(25):4123-4128. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16896005](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16896005).
20. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol.* Mar 2007;136(5):685-698. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17229246](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17229246).
21. Petito CK, Cho ES, Lemann W, Navia BA, Price RW. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol.* Nov 1986;45(6):635-646. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3021914](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3021914).
22. Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *Am J Pathol.* Sep 1986;124(3):537-558. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2876640](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2876640).
23. Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, et al. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol (Berl).* 1989;77(4):379-390. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2540610](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2540610).
24. Berger JR, Mucke L. Prolonged survival and partial recovery in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* Jul 1988;38(7):1060-1065. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3386823](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3386823).
25. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals of neurology.* Mar 2004;55(3):320-328. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991809>.
26. Mocroft A, Collaboration AC. OIs, AIDS-Defining Conditions, and HIV-1 Disease Burden. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27, 2007, 2007; Los Angeles.
27. Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis.* Sep 1999;180(3):621-625. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10438348](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10438348).
28. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol.* Mar 2011;18(3):527-534. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159073>.

29. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, Dobbs M. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* Sep 1998;44(3):341-349. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9749600](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9749600).
30. Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:73-80. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12709876](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12709876).
31. Du Pasquier RA, Koranik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:25-31. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12709868](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12709868).
32. Bernal-Cano F, Joseph JT, Koranik IJ. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *Journal of neurovirology.* Oct 2007;13(5):474-476. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17994433>.
33. Zunt JR, Tu RK, Anderson DM, Copass MC, Marra CM. Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting as human immunodeficiency virus type 1 (HIV)-associated dementia. *Neurology.* Jul 1997;49(1):263-265. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9222204](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9222204).
34. Lima MA, Drislane FW, Koranik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* Jan 24 2006;66(2):262-264. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16434670](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16434670).
35. Chang L, Ernst T, Tornatore C, et al. Metabolite abnormalities in progressive multifocal leukoencephalopathy by roton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology.* Apr 1997;48(4):836-845. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9109865](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9109865).
36. Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Kuker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.* Oct 2003;45(10):717-721. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12942223](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12942223).
37. da Pozzo S, Manara R, Tonello S, Carollo C. Conventional and diffusion-weighted MRI in progressive multifocal leukoencephalopathy: new elements for identification and follow-up. *Radiol Med.* Oct 2006;111(7):971-977. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021685>.
38. Shah R, Bag AK, Chapman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *ClinRadiol.* Jun 2010;65(6):431-439. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451009>.
39. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS.* Jan 1997;11(1):1-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9110070>.
40. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS.* Sep 12 2008;22(14):1759-1767. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18753934](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18753934).
41. Yiannoutsos CT, Major EO, Curfman B, et al. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of neurology.* Jun 1999;45(6):816-821. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360779>.
42. Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis.* Mar 1 2005;40(5):738-744. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15714422](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15714422).
43. Silver SA, Arthur RR, Erozan YS, Sherman ME, McArthur JC, Uematsu S. Diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by stereotactic brain biopsy utilizing immunohistochemistry and the polymerase chain reaction. *Acta Cytol.* Jan-Feb 1995;39(1):35-44. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7847007](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7847007).
44. Jochum W, Weber T, Frye S, Hunsmann G, Luke W, Aguzzi A. Detection of JC virus by anti-VP1 immunohistochemistry in brains with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl).* Sep 1997;94(3):226-231. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9292691](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9292691).
45. Knowles WA, Luxton RW, Hand JF, Gardner SD, Brown DW. The JC virus antibody response in serum and cerebrospinal fluid in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Diagn Virol.* Aug 1995;4(2):183-194. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15566839](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15566839).

46. Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol.* 2006;577:19-45. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626025>.
47. Perez-Liz G, Del Valle L, Gentilella A, Croul S, Khalili K. Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue. *Ann Neurol.* Aug 7 2008. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18688812](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18688812).
48. Tan CS, Ellis LC, Wuthrich C, et al. JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol.* Sep 2010;84(18):9200-9209. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20610709](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20610709).
49. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:47-53. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12709872](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12709872).
50. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* Feb 1999;52(3):623-625. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10025799](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10025799).
51. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* Aug 1999;5(4):421-429. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10463864](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10463864).
52. Tassie JM, Gasnault J, Bentata M, et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database on HIV. *AIDS.* Oct 1 1999;13(14):1881-1887. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10513646](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10513646).
53. Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of neurovirology.* Aug 2001;7(4):358-363. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517417>.
54. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS.* Sep 6 2002;16(13):1791-1797. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218391>.
55. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* Apr 15 2003;36(8):1047-1052. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12684918](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12684918).
56. Lima MA, Bernal-Cano F, Clifford DB, Gandhi RT, Koralknik IJ. Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Aug 14 2010. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20710013](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20710013).
57. Pazzi A, Galli L, Costenaro P, et al. The Relationship between Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Type and Response to ART in Previously HAART-untreated Patients. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007, 2007; Los Angeles.
58. Gasnault J, Hendel Chavez E, Dorofeev E, et al. Acceleration of immune recovery on intensified ART improves survival in patients with AIDS-related PML : preliminary reports of the ANRS 125 Trial. Paper presented at: CROI 2007/2007; Los Angeles, CA.
59. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol.* Jan 2008;65(1):65-70. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18195140](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18195140).
60. Lanoy E, Guiguet M, Bentata M, et al. Survival after neuroAIDS: association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score. *Neurology.* Feb 15 2011;76(7):644-651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248274>.
61. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med.* May 7 1998;338(19):1345-1351. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9571254](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9571254).
62. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol.* Aug 2001;7(4):375-381. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11517420](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11517420).
63. Jiang ZG, Cohen J, Marshall LJ, Major EO. Hexadecyloxypropyl-cidofovir (CMX001) suppresses JC virus replication in human fetal brain SVG cell cultures. *Antimicrob Agents Chemother.* Nov 2010;54(11):4723-4732. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823288>.



64. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. Nov 19 2004;306(5700):1380-1383. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15550673](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15550673).
65. O'Hara BA, Atwood WJ. Interferon beta1-a and selective anti-5HT(2a) receptor antagonists inhibit infection of human glial cells by JC virus. *Virus Res*. Mar 2008;132(1-2):97-103. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18093678](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18093678).
66. Altschuler EL, Kast RE. The atypical antipsychotic agents ziprasidone [correction of zisprasidone], risperdone and olanzapine as treatment for and prophylaxis against progressive multifocal leukoencephalopathy. *Med Hypotheses*. 2005;65(3):585-586. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16004936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16004936).
67. Santagata S, Kinney HC. Mechanism of JCV entry into oligodendrocytes. *Science*. Jul 15 2005;309(5733):381-382. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16020715](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16020715).
68. Focosi D, Fazzi R, Montanaro D, Emdin M, Petrini M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a haploidentical stem cell transplant recipient: A clinical, neuroradiological and virological response after treatment with risperidone. *Antiviral Res*. Nov 27 2006. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17140673](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17140673).
69. Vulliamoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2006;77(9):1079-1082. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16914758](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16914758).
70. Lanzafame M, Ferrari S, Lattuada E, et al. Mirtazapine in an HIV-1 infected patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med*. Mar 2009;17(1):35-37. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19359824](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19359824).
71. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol*. Feb 2009;66(2):255-258. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19204164](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19204164).
72. Kerr DA, Chang CF, Gordon J, Bjornsti MA, Khalili K. Inhibition of human neurotropic virus (JCV) DNA replication in glial cells by camptothecin. *Virology*. Oct 1993;196(2):612-618. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8396804](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8396804).
73. Royal W, 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. Jun 2003;9(3):411-419. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12775425](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12775425).
74. Clifford D, Nath A, Cinque P, et al. Mefloquine Treatment in Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011;76:A28. Huang SS, Skolasky RL, Dal Pan GJ, Royal W, 3rd, McArthur JC. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: an observational study. *J Neurovirol*. Jun 1998;4(3):324-332. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9639075](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9639075).
75. Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, McArthur JC. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol*. Aug 2001;7(4):353-357. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11517416](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11517416).
76. Nath A, Venkataramana A, Reich DS, Cortese I, Major EO. Progression of progressive multifocal leukoencephalopathy despite treatment with beta-interferon. *Neurology*. Jan 10 2006;66(1):149-150. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16401874](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16401874).
77. Przepiorcka D, Jaekle KA, Birdwell RR, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2. *Bone Marrow Transplant*. Dec 1997;20(11):983-987. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9422479](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9422479).
78. Buckanovich RJ, Liu G, Stricker C, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for refractory Hodgkin's lymphoma complicated by interleukin-2 responsive progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Hematol*. Jul 2002;81(7):410-413. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12185517](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12185517).
79. Kunschner L, Scott TF. Sustained recovery of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with IL-2. *Neurology*. Nov 8 2005;65(9):1510. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16275856](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16275856).
80. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. Apr 2005;109(4):449-455. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15739098](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15739098).

81. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. Apr 28 2009;72(17):1458-1464. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19129505](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19129505).
82. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Sep 28 2001;15(14):1900-1902. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579261>.
83. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2002;35(10):1250-1257. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12410486](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12410486).
84. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aug 2003;74(8):1142-1144. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12876257](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12876257).
85. Di Giambenedetto S, Vago G, Pompucci A, et al. Fatal inflammatory AIDS-associated PML with high CD4 counts on HAART: a new clinical entity? *Neurology*. Dec 28 2004;63(12):2452-2453. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15623736>.
86. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. Aug 2005;43(8):4175-4177. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16081969](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16081969).
87. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. Feb 3 2009;72(5):402-409. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19188571](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19188571).
88. Ransohoff RM. PML risk and natalizumab: more questions than answers. *Lancet Neurol*. Mar 2010;9(3):231-233. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20117056](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20117056).
89. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, et al. Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS*. Nov 27 2009;23(18):2545-2546. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907215>.

## Малярія

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Малярія залишається важким захворюванням, яке непропорційно збільшує навантаження внаслідок інфекційних захворювань в світі, зокрема, в країнах Африки, розташованих на південь від Сахари, та Південно-східної Азії. В 2006 році, згідно із оцінкою Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, із 6,6 млрд. мешканців світу, 1,2 млрд. мешкають в регіонах, де малярія є ендемічним захворюванням (визначається як 1 або більше випадків на 1000 осіб на рік), та ще 2,1 млрд. мешкають в регіонах, де існує ризик інфікування (1). Із 250 млн. випадків малярії, виявлених в 2006 році (визначення на підґрунті звітів та моделювання), від 152 млн. до 287 млн. припадають на країни Африки- регіону світу із найвищою поширеністю ВІЛ (1). Частота смертей у світі становить 4 випадки/10 000 інфікованих на рік, приблизно 90% смертей спостерігається в Африці, з яких 85% – діти до 5 років. Поточні дані щодо захворюваності та смертності, ймовірно, є заниженими, внаслідок обмеженого розуміння, спостереження та повідомлення інформації стосовно нетропічних інфекцій.

Малярія, як правило, передається при укусах інфікованих самоць комарів роду *Anopheles*. Є також повідомлення про випадки вертикальної передачі інфекції при переливанні крові, але передача інфекції таким шляхом у регіонах, де захворювання не є ендемічним, є нечастою (2, 5).

Збудниками малярії людини є найпростіші одного з п'яти видів: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* та *Plasmodium knowlesi* (зоонозні організми, які інфікують також і макак Південно-східної Азії) (5). Хоча частішими та географічно поширенішими є інфекції, збудниками яких є *P. vivax*(6), малярія, збудником якої є *P. falciparum*, є більш серйозною проблемою для системи охорони здоров'я, через вищу важкість захворювання з можливими летальними випадками. Втім особам, які подорожують, не слід нехтувати *P. vivax* як фактором ризику в багатьох регіонах світу.

Як малярія, так і ВІЛ, є причиною істотної захворюваності та смертності, зокрема в країнах Африки, розташованих на південь від Сахари. Враховуючи частоту поєднаної інфекції, навіть помірні взаємодії важливі для системи охорони здоров'я (7, 8). Малярія впливає на перебіг ВІЛ-інфекцій, а ВІЛ-інфекції змінюють перебіг та важкість малярії (9).

У багатьох осіб, народжених за межами Сполучених Штатів, після переїзду розвивається малярія, внаслідок інфікування до переїзду, через частіші подорожі у справах бізнесу або родини. У осіб, народжених в Сполучених Штатах, малярія також можлива внаслідок подорожей до ендемічних регіонів (10–13). Невдача належної хіміопрфілактики є частою проблемою для обох цих груп (14, 15). Особи, які раніше мешкали в ендемічних регіонах, можуть вважати, що у них існує імунітет, і внаслідок цього їм не потрібна профілактика (16). Для таких пацієнтів ризик інфікування є дуже високим, оскільки імунітет значною мірою знижується в період 6 місяців після виїзду із ендемічного регіону.

Слід підозрювати малярію у осіб із лихоманкою після повернення із ендемічного регіону: із 50 млн. осіб, які щороку подорожують до країн, що розвиваються, лихоманка спостерігається у 5-11% під час подорожі або по завершенні мандрівки (17–20). Малярія є напрочуд частою причиною таких лихоманок (21).

### Клінічні маніфестації

Клінічні симптоми при інфекціях, збудниками яких є плазмодії, залежить від попередньої

експозиції (22). Хоча у багатьох уродженців США, які багато подорожують, попередній імунітет може бути відсутнім, клінічні маніфестації при перебуванні в малярійних регіонах залежать від характеристик такого регіону, тобто, наявністю стабільного ризику (цілий рік), або нестабільного ризику (сезонний, нечастий або дуже низький) інфікування малярією (23).

В ендемічних регіонах стабільної малярії у дітей віком до 5-ти років можливі хронічні інфекції із рецидивною паразитемією, наслідками яких є важка анемія та смерть. Діти, які виживають, як правило, набувають часткового імунітету до 5-ти років, і, якщо залишаються в ендемічному регіоні, зберігають імунітет і в дорослому віці. В ендемічних регіонах стабільної малярії у дорослих, як правило, спостерігається безсимптомне захворювання або з меншим ступенем важкості, завдяки набутому імунітету. Однак, як уже зазначалось, для пацієнтів, які залишають ендемічні регіони, а пізніше повертаються, ризик захворювання є високим, внаслідок втрати часткового імунітету через 6 місяців після від'їзду із ендемічного регіону.

В ендемічних регіонах нестабільної малярії захисний імунітет не набувається. Для мешканців цих регіонів клінічною маніфестацією є гостре фебрильне захворювання, яке може ускладнюватись церебральною формою малярії, і яке уражає, незалежно від віку.

За розвитку гострої малярії у вагітної жінки, яка мешкає в ендемічних регіонах нестабільної малярії, наслідком може бути спонтанний викидень або мертвонароджена дитини. В регіонах стабільнішого інфікування у вагітних жінок, зокрема за першої вагітності, можлива часткова втрата набутого імунітету. Хоча інфекція може мати безсимптомний перебіг, у інфікованої жінки можлива плацентарна малярія, наслідком якої є уповільнення розвитку плода, мала маса тіла дитини при народженні, та збільшення смертності новонароджених.

Малярія може проявлятися різноманітними симптомами різного ступеня важкості, що залежить від таких чинників, як вид паразита-збудника захворювання та рівня імунітету, набутого хазяїном. Для осіб із ВІЛ-асоційованим імунодефіцитом, які мешкають в ендемічному регіоні та втратили набутий імунітет до малярії, та дорослих із ВІЛ-асоційованим імунодефіцитом, які раніше мали незначний або зовсім не мали контакту з малярією (таких, як подорожуючі особи), ризик несприятливого прогнозу збільшується (24).

Інкубаційний період при ураженні *P. falciparum* становить від тижня до кількох місяців, але найчастіше – менше 60 днів. Пацієнт може звернутись до лікаря набагато пізніше (> 1 року), проте подібна картина частіше спостерігається вразі інфікування іншими видами, зокрема *P. vivax*. У пацієнтів без імунітету типовими симптомами малярії є лихоманка, озноб, міалгія та артралгія, головний біль, діарея, блювота та інші неспецифічні ознаки. Можливі також спеномегалія, анемія, тромбоцитопенія, порушення функцій легень або нирок, та інші нейрологічні порушення. Класично, лихоманка має пароксизмальний перебіг, напади спостерігаються через кожні 48 годин при малярії, збудниками якої є *P. falciparum*, *P. vivax*, та *P. ovale*; напади лихоманки при малярії, збудником якої є *P. malariae*, відбуваються через кожні 72 години. Класична картина широко варіює, може бути взагалі відсутня. Малярія внаслідок інфікування збудником із Південно-Східної Азії *P. knowlesi* у осіб, які подорожують джунглями/лісами, клінічно не відрізняється від захворювання, збудником якого є інші види. У більшості пацієнтів захворювання перебігає без ускладнень (приблизно у 90%) (25).

Неускладнена малярія може прогресувати до важкого захворювання або смерті протягом кількох годин. Малярія із ураженням центральної нервової системи є особливо загрозливою. У пацієнтів, інфікованих *P. falciparum*, наслідком церебральної малярії є глибока кома, не пояснювана іншими причинами; В країнах Африки рівень смертності внаслідок церебральної малярії сягає 40% (26–28). Ризик важкого та ускладненого захворювання підвищується у пацієнтів із високою паразитемією, у яких відсутній частковий імунітет. Метаболічний ацидоз є важливою маніфестацією важкої малярії та індикатором несприятливого прогнозу (29).

Іншими гострими ускладненнями є ниркова недостатність, гіпоглікемія, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, шок та гострий набряк легень (30). Найчастішим збудником важкого захворювання та смерті є *P. falciparum*, однак й інші види можуть бути причиною важкого захворювання та смерті (25, 31).

### **Вплив ВІЛ на рівень паразитемії та важкість захворювання**

ВІЛ-інфекція знижує набутий імунітет до малярії, наявний у дітей старшого віку та дорослих, які мешкають в регіонах із стабільною малярією. Дані масштабних когортних досліджень продемонстрували більшу частоту (одно- двократне перевищення) паразитемії та клінічної малярії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, із збільшенням ризику та рівня паразитемії, асоційованої із важчою імуносупресією, зокрема, у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 350 клітин/мм<sup>3</sup> (32–34). Збільшення частоти малярії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є не таким значним, як класичних опортуністичних інфекцій, як-от туберкульоз та пневмонія зі збудником *Pneumocystis jirovecii* (35).

В проспективному когортному дослідженні, проведеному в регіоні нестабільної малярії, встановлено, що ризик важкої малярії є більшим для ВІЛ-інфікованих дорослих без імунітету, ризик асоціюється із низьким вмістом CD4 клітин (36). Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів без імунітету ризик важкої малярії є суттєво вищим, ніж для пацієнтів без імунітету та без ВІЛ-інфекції. В Квазулу-Наталь, регіоні із нестабільною малярією, ризик смерті або потреби лікування у відділенні інтенсивної терапії для ВІЛ-інфікованих дорослих, госпіталізованих в зв'язку із малярією, був істотно вищим ніж для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ (37). І навпаки, ВІЛ-інфекція не обумовлює ризику несприятливого прогнозу для дорослих із частковим імунітетом, які мешкають в регіоні стабільної малярії (32). Згідно із результатами перехресного дослідження осіб, які повернулись до Франції після відвідування ендемічних регіонів в період 2000–2003 років, для ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 350 клітин/мм<sup>3</sup> ризик важкої малярії, вірогідно, вищий, ніж для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ (34).

### **Вплив малярії на передачу ВІЛ від матері до дитини**

Плацентарна малярія асоціюється із збільшенням експресії рецепторів CCR5 макрофагами плаценти (38), зростанням вірусного навантаження (39), внаслідок чого збільшується ризик того, що плацентарна малярія сприятиме передачі ВІЛ від матері до дитини. Однак дані стосовно впливу малярії під час вагітності на ризик передачі ВІЛ від матері до дитини є суперечливими. Дані дослідження, проведеного в Уганді, продемонстрували збільшення частоти передачі ВІЛ від матері до дитини внаслідок плацентарної малярії (40), тимчасом дані дослідження, проведеного в Кенії, таку асоціацію не продемонстрували (41, 42).

### **Діагностика**

Діагноз малярії слід підозрювати у всіх пацієнтів із лихоманкою, які подорожували до ендемічних регіонів, мешкали в них або отримували продукти крові, тканини чи органи донорів із цих регіонів.

Існує ряд діагностичних методів, між ними і мікроскопічне дослідження, тести для виявлення антигенів, аналізи, засновані на методі полімеразної ланцюгової реакції, серологічні дослідження.

Пряме мікроскопічне дослідження внутрішньоклітинних паразитів, із застосуванням забарвлених тонких мазків крові – стандартний метод доказового діагностичного дослідження майже за всіх умов, оскільки забезпечує можливість ідентифікації збудника та визначення кількості паразитів. Мікроскопічна діагностика *P. knowlesi* є складною, адже цього паразита часто сприймають за *P. malariae*, збудника менш важкого захворювання. Діагностам слід підозрювати наявність *P. knowlesi* у осіб, які відвідували Південно-східну Азію (31).

У пацієнтів без імунітету, за наявності усіх типів малярії, симптоми можливі ще до розвитку паразитемії, яка піддається виявленню. Внаслідок цього необхідне проведення дослідження кількох мазків крові з інтервалом 12–24 години, для підтвердження або виключення діагнозу малярія при симптоматичному захворюванні. Настанови із лабораторної діагностики підсумовані в іншому документі, доступному на інтернет-сайті Центрів контролю та профілактики (CDC) малярії (<http://www.cdc.gov/malaria>). Швидкі діагностичні тести, зокрема для виявлення *P. falciparum*, можуть застосовуватись залежно від наявного місцевого досвіду та практики для швидкої діагностики та лікування інфікованих пацієнтів, однак для підтвердження необхідне мікроскопічне дослідження.

### **Запобігання зараженню**

При проведенні обстеження осіб напередодні подорожі до небезпечних географічних регіонів, відповідні спеціалісти повинні надавати особливу інформацію стосовно ризику зараження в цих регіонах, важливості використання надліжкових захисних сіток, просочених інсектицидом, а також репелентів із вмістом DEET (N,N-діетил-3-метил-бензамід).

Перебіг захворювання, збудником якого є *P. falciparum*, може бути більш важким у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із низьким вмістом CD4 клітин та у вагітних жінок, незалежно від наявності або відсутності ВІЛ-інфекції. Оскільки жодна із схем хіміопрфілактики не є абсолютно ефективною, ВІЛ-інфікованим пацієнтам із низьким вмістом CD4 клітин та вагітним жінкам або жінкам, які планують вагітність, слід радити уникати подорожей до регіонів, де можливе зараження малярією (АІІІ). Якщо відмовитись від відвідування ендемічного регіону неможливо, дуже важливою є ефективна хіміопрфілактика, а також неухильне застосування персональних захисних заходів, для запобігання укусам москітів.

### **Профілактика захворювання**

Для мешканців Сполучених Штатів (зокрема ВІЛ-інфікованих), які планують подорож до ендемічного регіону, комбінація хіміопрфілактики та персональних захисних заходів є високоефективною для запобігання малярії. Рекомендації із профілактики для ВІЛ-інфікованих пацієнтів такі ж, як для осіб, які не інфіковані ВІЛ; із рекомендаціями можна ознайомитись на інтернет-сайті CDC малярії (<http://www.cdc.gov/malaria>).

Частота малярії істотно знизилась у дорослих ВІЛ-інфікованих мешканців Африки, які отримують профілактику із застосуванням котримоксазолу (триметоприм-сульфаметоксазолу) (43). Дані дослідження, нещодавно проведеного в Уганді, продемонстрували, що навантаження через захворювання на малярію знизилось на 70% після впровадження профілактики із застосуванням котримоксазолу, ще на 50% - після впровадження антиретровірусних (АРВ) засобів, і ще на 50% - після впровадження надліжкових захисних сіток (44). Втім, отримання котримоксазолу в ролі протималярійної профілактики є менш ефективним, ніж рекомендованих протималярійних засобів. Отже, ВІЛ-інфікованим пацієнтам при плануванні подорожі слід пам'ятати, що профілактика із застосуванням котримоксазолу не забезпечує надійного захисту від малярії (АІІІ).

### **Лікування захворювання**

Оскільки малярія, збудником якої є *P. falciparum*, може прогресувати протягом лічених годин від незначних симптомів чи субфебрильної лихоманки до важкого захворювання чи смерті, усі ВІЛ-інфіковані пацієнти із підозрюваною або підтвердженою *P. falciparum*-інфекцією потребують госпіталізації для обстеження, початку лікування та подальшого спостереження, щоб виявити відповідь на лікування (АІІІ). Завжди слід намагатись встановити діагноз до початку лікування, однак не слід відкладати лікування за наявності ґрунтовної підозри на малярію, якщо негайне проведення лабораторного дослідження неможливе і слід довго очікувати на результати (АІІІ).

Вибір лікування здійснюється з огляду на рівень паразитемії та вид ідентифікованих плазмодій, клінічний статус пацієнта, та ймовірну чутливість збудника до лікарських засобів (залежить від географічної зони інфікування).

Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, при супутньому інфікуванні плазмодіями, рекомендації із лікування такі ж, як для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ (AIII). CDC публікує рекомендації із лікування малярії на своєму інтернет-сайті (<http://www.cdc.gov/malaria>), також пропонує цілодобову службу підтримки, звернувшись до якої, лікарі можуть отримати від спеціалістів поради щодо діагностики та лікування малярії (телефон гарячої лінії CDC: 770 488-7788; з понеділка по п'ятницю, з 8:00 до 16:30 за стандартним часом Східного узбережжя Південної Америки; та 770-4887100 у неробочі години).

### **Особливості початку антиретровірусної терапії (АРТ)**

Немає причин для відтермінування початку АРТ по одужанні пацієнта від гострої малярії.

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Потрібний ретельний моніторинг пацієнтів (зокрема пацієнтів із малярією, збудником якої є *P. falciparum*), із визначенням рівня паразитемії і гемоглобіну в периферичній крові, глюкози, а також церебральних, легеневих та ниркових функцій. Частота обстежень залежить від важкості захворювання, імунного статусу пацієнта та виду плазмодій.

При хіміопрофілактиці або лікуванні малярії у пацієнтів, які отримують АРВ-засоби, слід приділяти особливу увагу можливим лікарським взаємодіям (дивись Таблицю 5). Можливі лікарські взаємодії між протималярійними препаратами та засобами проти ВІЛ (45). Лікарі мають можливість перевіряти потенційні лікарські взаємодії, звернувшись до інтерактивного інтернет-ресурсу Університету Ліверпуля ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)). При багаторазовому застосуванні мефлохіну знижується площа під кривою концентрація-час та максимальна концентрація в плазмі крові ритонавіру на 31% та 36%, відповідно. Дані на користь коригування дози є недостатніми.

Концентрація хініну може збільшуватись при отриманні ритонавіру; натомість невірапін та ефавіренц можуть знижувати концентрацію хініну в плазмі крові. Взаємодії можливі також і між ритонавіром та хлорохіном, але значущість такої взаємодії не визначена, до отримання подальших даних коригування дози не рекомендоване.

Наразі в Сполучених Штатах затверджене застосування комбінованого препарату, артеметеру-лумефантрину для лікування неускладненої інфекції, збудником якої є *P. falciparum*. Дані досліджень із залученням дітей свідчать, що цей препарат добре переноситься та є безпечним для ВІЛ-інфікованих дітей (46), дані щодо його застосування в терапії ВІЛ-інфікованих дорослих відсутні. Артезунат застосовується для лікування важкої малярії в межах програми адресного призначення досліджуваних нових препаратів. Дослідження, проведене в Уганді, продемонструвало ефективність артезунату в поєднанні з амодіахіном у терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, однак лікування асоціюється із збільшенням ризику нейтропенії у пацієнтів, які отримують АРТ, зокрема зидовудин; підтверджено, що реакція є саме на амодіахін (47).

Потенційним є вплив інгібіторів протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази на метаболічне перетворення засобів із вмістом артемізіну (48), але загальний ефект та клінічна значущість такого впливу не визначені. Зміна режиму дозування наразі не рекомендована.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарати артеметер-лумефантрин, артезунат, амодіахін, артемізин не зареєстровані як лікарські засоби.

Інформація стосовно запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), асоційованого із малярією, відсутня.

### **Заходи у разі невдачі терапії**

Ризик невдачі терапії в зв'язку із малярією для ВІЛ-інфікованих пацієнтів збільшений (49). Методи лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів та пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, є однаковими, за винятком особливостей, зумовлених можливістю лікарської взаємодії між АРВ та протималярійними засобами. За відсутності відповіді на лікування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід підозрювати резистентність збудника до лікарських засобів та можливість супутньої інфекції.

### **Профілактика рецидиву**

В разі малярії, збудниками якої є *P. vivax* та *P. ovale*, можливі рецидиви, зумовлені ураженням печінки, для профілактики рецидиву до стандартної терапевтичної схеми рекомендовано включати примахін (AI). При лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід дотримуватись стандартних рекомендацій і щодо застосування примахіну.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарат примахін не зареєстрований як лікарський засіб.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Малярія під час вагітності уражає як матір, так і дитину. При інфікуванні *P. falciparum* під час вагітності збільшується ризик важкого захворювання та анемії у матері, ризик мертвонародженої дитини, передчасних пологів та низької маси тіла новонародженого (50). Методи діагностики малярії у вагітних жінок не відрізняються від таких у не вагітних .

Вагітним жінкам із діагнозом неускладнена малярія, збудниками якої є чутливі до хлорохіну *P. malariae*, *P. ovale* та *P. vivax*, а також *P. falciparum*, чутливий до хлорохіну, рекомендоване негайне призначення хлорохіну (51). Вагітним жінкам, у яких виявлена резистентність до хлорохіну *P. vivax*, рекомендований 7-денний курс хініну. Вагітним жінкам із діагнозом неускладнена малярія, збудником якої є *резистентні до хлорохіну P. falciparum*, рекомендоване негайне призначення хініну та кліндаміцину.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарат хінін не зареєстрований як лікарський засіб.

Враховуючи широкий досвід застосування для профілактики та лікування малярії, збудником якої є чутливі штами, перевага надається хлорохіну. Хоча отримання хініну у високій дозі асоціюється із зростанням ризику уроджених вад розвитку (зокрема глухоти) у деяких видів тварин та людини (зазвичай, при аборті, який не відбувся), застосування у терапевтичній дозі під час вагітності вважається безпечним (51, 52). Через потенційний ризик гіпоглікемії, при отриманні вагітною жінкою хініну, необхідне визначення рівня глюкози у матері та у новонародженого. Застосування кліндаміцину не асоціюється із уродженими вадами розвитку. Дані стосовно профілактичного та терапевтичного отримання тваринами та людиною мефлохіну не свідчать про тератогенний вплив засобу, який може застосовуватись в усі триместри вагітності (53). Оскільки застосування атоваквону-прогуанілу не рекомендоване під час вагітності, через обмеженість даних, його можна призначати виключно в разі недоступності або непереносимості хініну в поєднанні з кліндаміцином, хініну в формі монотерапії або мефлохіну (52). Тетрацикліни не рекомендовані під час вагітності через збільшений ризик гепатотоксичного впливу на матір, а також потемніння зубів та кісток дитини. Застосування примахіну не рекомендоване під час вагітності через обмеженість даних, а також ризик розвитку дефіциту глюкоза-6-фосфат-дегідрогенази (Г6ФД) для плода.

Після завершення лікування усім жінкам із малярією, збудниками якої є *P. vivax* та *P. ovale*,



слід призначати профілактику із застосуванням хлорохіну до завершення вагітності, для запобігання рецидивам. Вагітним жінкам із *P. vivax*, інфікованим в місцевості з поширеним резистентним до хлорохіну штамом, для профілактики слід призначати мефлохін, один раз на тиждень. Жінкам із нормальним вмістом Г6ФД після пологів слід призначати примахін.

### Рекомендації щодо профілактики та лікування малярії

#### Профілактика малярії у пацієнтів, які подорожують до ендемічних регіонів:

- Рекомендації для ВІЛ-інфікованих пацієнтів та пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, збігаються.
- Специфічні рекомендації ґрунтуються на характеристиках регіону, ризику інфікування та чутливості збудника до лікарського засобу.
- Найсучасніші рекомендації подані на сайті <http://www.cdc.gov/malaria>, з постійним оновленням інформації.
- Доведено, що застосування TMP-SMX знижує захворюваність на малярію у ВІЛ-інфікованих дорослих в Африці. Однак цей комбінований препарат є менш ефективним, ніж профілактичні схеми, засновані на протималярійних засобах (АІІІ). Отже, подорожуючи, ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід пам'ятати, що профілактичне застосування TMP-SMX **не забезпечує** надійного захисту від малярії (АІІІ).

#### Лікування малярії

- Оскільки малярія, збудником якої є *Plasmodium falciparum*, може прогресувати протягом лічених годин від незначних симптомів чи субфебрильної лихоманки до важкого захворювання чи смерті, усі ВІЛ-інфіковані пацієнти із підозрюваною або підтвердженою *P. falciparum*-інфекцією потребують госпіталізації для обстеження, початку лікування та подальшого спостереження, для виявлення відповіді на лікування (АІІІ).
- Якщо підозра на малярію є незначною, протималярійну терапію не слід починати до підтвердження діагнозу результатами лабораторного дослідження.
- За ґрунтовної підозри на малярію лікування відкладати не слід, якщо негайне проведення лабораторного дослідження неможливе і доведеться довго очікувати на результати (АІІІ).
- За ґрунтовної підозри на малярію, до підтвердження діагнозу лікарям слід розглянути доцільність призначення лікування інших можливих захворювань, а не лише малярії.
- Рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів та пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, збігаються (АІІІ).
- Вибір лікування має здійснюватись із урахуванням рівня паразитемії, виду плазмодій, клінічного статусу пацієнта, інформації щодо чутливості збудника до лікарських засобів.
- Щоб ознайомитись із рекомендаціями для специфічного регіону, лікарям слід звертатись:
  - До інтернет-сайту CDC: <http://www.cdc.gov/malaria>
  - На гарячу лінію CDC: (770) 488-7788; з понеділка по п'ятницю, з 8:00 до 16:30 за стандартним часом Східного узбережжя Південної Америки; та (770)-4887100 у неробочі години.

**Скорочення:** CDC = Центри із контролю та профілактики захворювань; TMP-SMX = триметоприм-сульфаметоксазол.

#### Літературні джерела:

1. World Health Organization. 2008 World Malaria Report. Available at <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241563697/en/index.html>. Accessed March 14, 2013.

2. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med.* Jun 28 2001;344(26):1973-1978. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430326>.
3. Austin SC, Stolley PD, Lasky T. The history of malariotherapy for neurosyphilis. Modern parallels. *JAMA.* Jul 22-29 1992;268(4):516-519. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1619744>.
4. Centers for Disease C. Update: self-induced malaria associated with malariotherapy for Lyme disease--Texas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 4 1991;40(39):665-666. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1896006>.
5. Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM, Centers for Disease C, Prevention. Malaria surveillance - United States, 2008. *MMWR Surveill Summ.* Jun 25 2010;59(7):1-15. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577158>.
6. Guerra CA, Howes RE, Patil AP, et al. The international limits and population at risk of Plasmodium vivax transmission in 2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8):e774. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689816>.
7. Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ, et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis.* Sep 2005;11(9):1410-1419. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229771>.
8. Van Geertruyden JP, Menten J, Colebunders R, Korenromp E, D'Alessandro U. The impact of HIV-1 on the malaria parasite biomass in adults in sub-Saharan Africa contributes to the emergence of antimalarial drug resistance. *Malar J.* 2008;7:134. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647387>.
9. Slutsker L, Marston BJ. HIV and malaria: interactions and implications. *Curr Opin Infect Dis.* Feb 2007;20(1):3-10. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197875>.
10. Kemper CA, Linett A, Kane C, Deresinski SC. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. *J Travel Med.* Jun 1 1995;2(2):85-88. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815367>.
11. Simons FM, Cobelens FG, Danner SA. Common health problems in HIV-infected travelers to the (sub)tropics. *J Travel Med.* Jun 1999;6(2):71-75. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381957>.
12. Castelli F, Patroni A. The human immunodeficiency virus-infected traveler. *Clin Infect Dis.* Dec 2000;31(6):1403-1408. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096010>.
13. Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med.* Jul 2007;120(7):574-580. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602926>.
14. Smego RA, Jr. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med.* Jul 28 2005;353(4):420-422; author reply 420-422. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050053>.
15. Suh KN, Mileno MD. Challenging scenarios in a travel clinic: advising the complex traveler. *Infect Dis Clin North Am.* Mar 2005;19(1):15-47. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701545>.
16. Sherrard AW, McCarthy AE. Travel patterns and health risks for patients infected with HIV. *Travel Med Infect Dis.* Sep 2009;7(5):291-295. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747664>.
17. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med.* Aug 15 2002;347(7):505-516. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181406>.
18. Spira AM. Assessment of travellers who return home ill. *Lancet.* Apr 26 2003;361(9367):1459-1469. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727414>.
19. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis.* Jul 1987;156(1):84-91. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3598228>.
20. Winer L, Alkan M. Incidence and precipitating factors of morbidity among Israeli travelers abroad. *J Travel Med.* Sep-Oct 2002;9(5):227-232. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962594>.
21. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* Jun 15 2007;44(12):1560-1568. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516399>.
22. Mackinnon MJ, Marsh K. The selection landscape of malaria parasites. *Science.* May 14 2010;328(5980):866-871. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466925>.
23. Snow RW, Marsh K. The consequences of reducing transmission of Plasmodium falciparum in Africa. *Advances in parasitology.* 2002;52:235-264. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521262>.
24. Matteelli A, Casalini C, Bussi G, et al. Imported malaria in an HIV-positive traveler: a case report with a fatal outcome. *J Travel Med.* Jul-Aug 2005;12(4):222-224. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086898>.
25. Daneshvar C, Davis TM, Cox-Singh J, et al. Clinical and laboratory features of human Plasmodium knowlesi infection. *Clin Infect Dis.* Sep 15 2009;49(6):852-860. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635025>.
26. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84 Suppl 2(Suppl 2):1-65. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219249>.
27. Greenberg AE, Ntumbanzondo M, Ntula N, Mawa L, Howell J, Davachi F. Hospital-based surveillance of malariarelated paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire. *Bulletin of the World Health Organization.* 1989;67(2):189-196. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2743538>.

28. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *The Quarterly journal of medicine*. May 1989;71(265):441-459. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690177>.
29. English M, Sauerwein R, Waruiru C, et al. Acidosis in severe childhood malaria. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. Apr 1997;90(4):263-270. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307760>.
30. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med*. May 25 1995;332(21):1399-1404. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723795>.
31. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially lifethreatening. *Clin Infect Dis*. Jan 15 2008;46(2):165-171. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171245>.
32. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet*. Sep 23 2000;356(9235):1051-1056. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009139>.
33. Patnaik P, Jere CS, Miller WC, et al. Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis*. Sep 15 2005;192(6):984-991. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107950>.
34. Mouala C, Guiguet M, Houze S, et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. *AIDS*. Sep 24 2009;23(15):1997-2004. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654499>.
35. Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, et al. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis*. Mar 15 2006;193(6):872-878. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16479522>.
36. Cohen C, Karstaedt A, Frean J, et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis*. Dec 1 2005;41(11):1631-1637. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267737>.
37. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS*. Feb 202004;18(3):547-554. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090809>.
38. Tkachuk AN, Moormann AM, Poore JA, et al. Malaria enhances expression of CC chemokine receptor 5 on placental macrophages. *J Infect Dis*. Mar 15 2001;183(6):967-972. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237815>.
39. Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, et al. The effect of Plasmodium falciparum malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS*. Apr 30 2004;18(7):1051-1059. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096809>.
40. Brahmabhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, et al. The effects of placental malaria on mother-to-child HIV transmission in Rakai, Uganda. *AIDS*. Nov 21 2003;17(17):2539-2541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14600529>.
41. Inion I, Mwanyumba F, Gaillard P, et al. Placental malaria and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. Dec 1 2003;188(11):1675-1678. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639538>.
42. Ayisi JG, van Eijk AM, Newman RD, et al. Maternal malaria and perinatal HIV transmission, western Kenya. *Emerg Infect Dis*. Apr 2004;10(4):643-652. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200854>.
43. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet*. May 1 1999;353(9163):1463-1468. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232311>.
44. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet*. Apr 15 2006;367(9518):1256-1261. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631881>.
45. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS*. Jul 1 2005;19(10):995-1005. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958830>.
46. Katrak S, Gasasira A, Arinaitwe E, et al. Safety and tolerability of artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for malaria in young HIV-infected and uninfected children. *Malar J*. 2009;8:272. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948038>.
47. Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, et al. High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2008;46(7):985-991. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444813>.
48. Parikh S, Gut J, Istvan E, Goldberg DE, Havlir DV, Rosenthal PJ. Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. Jul 2005;49(7):2983-2985. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980379>.

49. Van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L, et al. HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. *J Infect Dis.* Oct 1 2006;194(7):917-925. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960779>.
50. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* Feb 2007;7(2):93-104. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251080>.
51. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA.* May 23 2007;297(20):2264-2277. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519416>.
52. McGready R, Thwai KL, Cho T, et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Mar-Apr 2002;96(2):180-184. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055810>.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Update: New Recommendations for Mefloquine Use in Pregnancy. [http://www.cdc.gov/malaria/new\\_info/2011/mefloquine\\_pregnancy.html](http://www.cdc.gov/malaria/new_info/2011/mefloquine_pregnancy.html). Accessed March 14, 2013. 2011.

## **Захворювання, збудником якого є *Penicillium marneffe***

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### **Епідеміологічні характеристики**

Збудником пеніциліозу є диморфний грибок роду *Penicillium marneffe*, поширений у Південно-східній Азії (зокрема, в північній частині Таїланду та В'єтнаму), та на півдні Китаю (1–3). Спостерігались також випадки зараження місцевим збудником у деяких штатах Індії, зокрема в Маніпурі, який зараз вважається новим ендемічним регіоном (4–6).

До початку ери антиретровірусної терапії (АРТ) пеніциліоз був СНІД-індикаторним захворюванням у 6,8% ВІЛ-інфікованих пацієнтів в північних провінціях Таїланду, в інших регіонах захворювання було більш рідкісним (7). Більшість випадків пеніциліозу спостерігається у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (8). Інфекція асоціюється із високим рівнем смертності за відсутності своєчасної протигрибкової терапії (9).

Немає даних щодо зараження та передачі пеніциліозу. Однак існує гіпотеза, згідно з якою зараження відбувається, як і в разі гістоплазмозу, при вдиханні певної форми мікроконідій, яка утворюється в міцеліальній фазі. Реактивація «мовчазного» вогнища інфекції, набутої багато років задовго до цього, відбувається при зниженні клітинного імунітету. Вважається, що саме цей механізм зумовлює захворювання в не ендемічних регіонах. Є свідчення сезонного характеру пеніциліозу; частота захворювань збільшується в сезон дощів (10, 11).

### **Клінічні маніфестації**

Частими клінічними маніфестаціями є лихоманка, анемія, схуднення, генералізовані шкірні папули із ямкою в центрі, подібні до контагіозного моллюска (15). Шкірні ураження при пеніциліозі, як правило, спостерігаються на обличчі, вухах, кінцівках, інколи та статевих органах. Є повідомлення також і про ураження інших органів, а саме: центральної нервової системи, кісткового мозку, лімфатичних вузлів, печінки та кишківнику. У пацієнтів із печінковим пеніциліозом спостерігається лихоманка, біль у животі, гепатомегалія та значне збільшення вмісту в сироватці крові лужної фосфатази (3).

### **Діагностика**

Доказовий діагноз пеніциліозу ґрунтується на виявленні мікроорганізмів за результатами посіву крові чи інших клінічних зразків, або гістологічного дослідження зразків, отриманих при біопсії. *P.marneffe* характеризуються диморфною структурою. При температурі 25°C грибок розмножується, як пліснява, із характерними колоніями, із пласкою зеленою поверхнею, під якою колонії мають червоне забарвлення. При температурі 37°C грибки розмножуються, як білі дріжджові грибки (12).

Гіпотетичний діагноз може бути встановлений за декілька днів до отримання результатів визначення виду грибка методом мікроскопічного дослідження зразків, забарвлених за Райтом, зразків шкіри, аспірату кісткового мозку, біоптату з лімфатичних вузлів. При дослідженні виявляють численні внутрішньоклітинні та позаклітинні базofilні, сферичні, овальні та еліптичні дріжджеподібні мікроорганізми із прозорими центральними перегородками, характерною ознакою *P.marneffe* (1, 5). В окремих випадках можлива ідентифікація грибка методом мікроскопічного дослідження мазків периферичної крові, забарвлених за Райтом.

### **Запобігання зараженню**

Наразі недостатньо інформації для розроблення специфічних рекомендацій щодо запобігання зараженню. Втім, пацієнтам із ВІЛ-захворюванням пізньої стадії слід уникати поїздок до ендемічних регіонів, зокрема сільської місцевості в таких регіонах (VIII).

## **Профілактика захворювання**

Дані подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в Чіангмай (Таїланд), продемонстрували, що пероральний прийом ітраконазолу, по 200 мг на добу, як засобу первинної профілактики, вірогідно зменшує частоту системних грибкових інфекцій (криптококозу та пеніциліозу) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (8). Ефективна також і профілактика із застосуванням флуконазолу (14). Для більшості пацієнтів із Сполучених Штатів така первинна профілактика призначена до застосування виключно в незвичайних ситуаціях, за необхідності поїздки із важкою імунодепресією до регіону із високим ризиком інфікування.

### **Показання для первинної профілактики**

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам із вмістом CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, які постійно мешкають або тимчасово перебувають в Північному Таїланді, В'єтнамі та Південному Китаї, зокрема в сільській місцевості, слід проводити первинну профілактику (VI). Перевагу слід надавати ітраконазолу для перорального застосування, по 200 мг/добу (VI). Альтернативою є флуконазол, для перорального застосування, по 400 мг/добу (VII). В інших географічних регіонах первинна профілактика не призначена (15).

### **Відміна первинної профілактики**

Дані рандомізованих контрольованих досліджень не підтвердили безпечність відміни первинної профілактики для запобігання пеніциліозу. Однак в ретроспективному когортному дослідженні не спостерігались рецидиви пеніциліозу та інвазивних грибкових інфекцій після відміни ітраконазолу пацієнтам, які отримують АРТ і мають вміст CD4 клітин > 100 клітин/мм<sup>3</sup> (16). Отже, логічно припустити можливість відміни первинної профілактики для запобігання пеніциліозу хворим на СНІД, які отримують АРТ та мають стабільний вміст CD4 клітин > 100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $\geq 6$  місяців, але доказові свідчення такої можливості відсутні (CII). Первинну профілактику слід поновлювати, якщо вміст CD4 клітин знижується до рівня < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (VIII).

## **Лікування захворювання**

Рекомендована терапія полягає у введенні ліпосомального амфотерицину В, по 3–5 мг/кг маси тіла/добу, внутрішньовенно, протягом 2-х тижнів, надалі застосовується ітраконазол, по 400 мг/добу, упродовж 10 тижнів (AII), після чого призначається вторинна профілактика (17). Пацієнтам із захворюванням низького ступеня важкості можна спочатку призначати ітраконазол, перорально, по 400 мг/добу, протягом 8 тижнів (VII) (18), і надалі – по 200 мг/добу, для профілактики рецидиву. Ітраконазол в капсулах абсорбується краще при прийомі разом із їжею або одразу після їжі. Ітраконазол у формі розчину можна приймати натще.

Альтернативним засобом для первинної профілактики в умовах стаціонару є вориконазол для в/в введення, по 6 мг/кг, через кожні 12 годин у 1-ий день, і надалі – по 4 мг/кг, через кожні 12 годин, принаймні впродовж 3-х днів, потім застосовується вориконазол, перорально, по 200 мг, двічі на добу, протягом не більше 12 тижнів. Пацієнтам із захворюванням низького ступеня важкості можна спочатку призначати вориконазол, перорально, по 400 мг, двічі на добу, у 1-ий день, і надалі – по 200 мг/кг, двічі на добу, протягом 12 тижнів (VII) (19). Оптимальна доза вориконазолу для вторинної профілактики після завершення 12 тижнів не визначена.

### **Особливості початку антиретровірусної терапії (АРТ)**

Дослідження, для визначення оптимального часу початку АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам з гострим пеніциліозом не проводились, проте дані окремих повідомлень та клінічних досліджень, проведених із залученням пацієнтів із іншими ВІЛ-асоційованими

опортуністичними інфекціями, свідчать, що при активному пеніциліозі та вмісту CD4 клітин  $\leq 50$  клітин/мм<sup>3</sup>, АРТ слід призначати якнайшвидше після початку протигрибкової терапії (ВІІІ). Пацієнтам із вмістом CD4 клітин  $> 50$  клітин/мм<sup>3</sup> доцільно відкласти початок АРТ на період завершення перших 2-х тижнів індукційної терапії в зв'язку із пеніциліозом (СІІ).

#### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Потрібний ретельний моніторинг пацієнтів, які отримують амфотерицин В, для своєчасного виявлення дозозалежного нефротоксичного впливу та порушення балансу електролітів. Введення нормального сольового розчину, дозою 500–1000 мл, до початку інфузії, знижує ризик нефротоксичного впливу (ВІІІ). Інтенсивність побічних реакцій, асоційованих із інфузіями, може бути знижена попереднім введенням ацетамінофену та діфенгідраміну.

Оскільки абсорбція ітраконазолу є мінливою, а також з огляду на можливі взаємодії ітраконазолу з окремими противірусними засобами, слід визначати рівень ітраконазолу в сироватці крові усіх пацієнтів, для підтвердження адекватної експозиції (АІІІ). Концентрація в сироватці крові повинна бути  $> 1$  мкг/мл. Рекомендоване застосування ітраконазолу в формі розчину, а не капсул, з огляду на кращу біологічну доступність розчину, однак специфічне дослідження із залученням хворих на СНІД не проводилось.

Підтверджені лікарські взаємодії азолів та антиретровірусних засобів, як-от інгібіторів протеази (ІІ) та не нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTIs) (дивись Таблицю 5). Внаслідок впливу на механізм, опосередкований ізоферментами системи СYP3A4, ітраконазол та вориконазол можуть збільшувати концентрацію в крові ІІ та NNRTIs. З іншого боку, NNRTIs можуть трохи знижувати концентрацію в крові ітраконазолу та вориконазолу. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів потрібний ретельний моніторинг.

У кількох пацієнтів із пеніциліозом спостерігався демаскуючий тип запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), (20, 21). Є повідомлення про випадки парадоксального СВІС при початку проведення АРТ пацієнтам із підтвердженим діагнозом пеніциліоз. АРТ не слід відкладати із побоювання розвитку СВІС (АІІІ).

#### **Заходи вразі невдачі терапії**

Є інформація стосовно сприятливого результату застосування вориконазолу, препарат може застосовуватись у терапії пацієнтів за відсутності відповіді на амфотерицин В та ітраконазол (ВІІ) (19).

#### **Профілактика рецидиву**

##### **Показання для початку вторинної профілактики**

Результати дослідження свідчать, що у понад 50% пацієнтів, які не отримують АРТ, спостерігається рецидив *P.marneffei*-інфекції протягом 6 місяців після відміни протигрибкової терапії (18, 22). В подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Чіангмай (Таїланд), продемонстровано, що пероральний прийом ітраконазолу, по 200 мг на добу, як засобу вторинної профілактики у хворих на СНІД, забезпечує зниження частоти рецидивів *P.marneffei*-інфекції з 57% до 0% ( $P < 0,001$ ) (22). По успішному завершенні лікування в зв'язку із пеніциліозом усі пацієнти повинні отримувати вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) із застосуванням ітраконазолу, перорально, по 200 мг/добу (АІ), також їм слід починати АРТ, якщо це не було зроблено на етапі гострого захворювання (АІІІ).

##### **Показання для припинення вторинної профілактики**

Дані рандомізованих контрольованих досліджень не продемонстрували безпечність відміни вторинної профілактики пеніциліозу. Однак в ретроспективному когортному дослідженні не

спостерігались рецидиви пеніциліозу після відміни ітраконазолу пацієнтам, які отримують АРТта мають вмістом CD4 клітин  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup>(16). Отже, вторинну профілактику пеніциліозу можна відмінити хворим на СНІД, які отримують комбіновану АРТ та мають стабільний вміст CD4 клітин  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup>протягом  $\geq 6$  місяців (ВІІ). Вторинну профілактику слід поновлювати, якщо вміст CD4 клітин знижується до рівня  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup>(АІІІ).

### Особливі рекомендації під час вагітності

Методи діагностики та лікування пеніциліозу у вагітних жінок такі ж, як і не вагітних, із урахуванням особливостей застосування протигрибкових засобів під час вагітності. Продемонстровано, що амфотерицин В тератогенно не впливає на тварин, збільшення частоти аномалій при отриманні засобу жінками також не виявлене. Потрібне обстеження дітей, народжених жінками, які отримували амфотерицин В тривалим курсом під час вагітності, для виявлення порушення ниркових функцій та гіпокаліємії.

Продемонстрований тератогенний вплив ітраконазолу на тварин при введенні у високій дозі, Однак у людини відсутній метаболічний механізм, який зумовлює виявлені дефекти, отже, отримані на тваринних моделях дані не можуть застосовуватись до людини. Ряд випадків застосування ітраконазолу жінками під час вагітності не свідчать про збільшення ризику уроджених вад розвитку, але досвід є дуже обмеженим. Вориконазол класифікований FDA, як засіб категорії D, внаслідок асоціації із вовчою пащею та дефектами нирок у щурів, а також через ембріотоксичний вплив на кроликів. Однак немає даних щодо застосування вориконазолу в терапії жінок під час вагітності, відтак його застосування під час першого триместру вагітності не рекомендоване. Одноразовий, епізодичний прийом флуконазолу не асоціюється із уродженими вадами розвитку людини. Однак є повідомлення про п'ять випадків уроджених дефектів, а саме: краніосиностоз, характерні деформації обличчя, синостоз пальців та контрактура кінцівок (ембріопатія, зумовлена флуконазолом), у дітей, народжених жінками, які довго отримували флуконазол дозою  $\geq 400$  мг на добу під час вагітності.

Рекомендована заміна азолів у високих дозах на амфотерицин В під час першого триместру вагітності (ВІІІ). Жінкам, які отримують ітраконазол або інші азоли в курсі вторинної профілактики, слід відкласти вагітність до збільшення вмісту CD4 клітин завдяки АРТ та можливості відміни профілактики (ВІІІ).

### Рекомендації щодо профілактики та лікування захворювання, збудником якого є *Penicillium marneffe*

#### Запобігання першому епізоду пеніциліозу (первинна профілактика)

*Показання для початку первинної профілактики:*

- Вміст CD4 клітин  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, проживання або перебування протягом тривалого часу в Північному Таїланді, В'єтнамі та Південному Китаї, зокрема, в сільській місцевості (ВІ).

*Рекомендована терапія:*

- Ітраконазол<sup>a</sup>, по 200 мг, п/о, раз на добу (ВІ).

*Альтернативна терапія:*

- Флуконазол, по 400 мг, п/о, раз на добу (ВІІ).

*Показання для відміни первинної профілактики:*

- Стабільний вміст CD4 клітин на рівні  $> 100$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $\geq 6$  місяців, завдяки АРТ (СІІ).

*Показання для відновлення первинної профілактики:*

- Зниження вмісту CD4 клітин до рівня  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІІ).



### Лікування гострого захворювання високого ступеня важкості

#### Рекомендована терапія:

- Ліпосомальний амфотерицин В, дозою по 3–5 мг/кг/добу, в/в, протягом 2-х тижнів; із подальшим призначенням ітраконазолу<sup>а</sup>, по 200 мг, п/о, двічі на добу, протягом 10 тижнів (АІІ), потім призначається постійна підтримувальна терапія (АІІ).

#### Альтернативна терапія:

- Вориконазол<sup>а</sup>, по 6 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин в 1-ий день, надалі – по 4 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, принаймні 3 дні, із подальшим прийомом вориконазолу<sup>а</sup>, по 200 мг, п/о, двічі на добу, протягом, максимум, 12 тижнів (ВІІ), потім призначається постійна підтримувальна терапія (ВІІ).

### Лікування захворювання легшого ступеня важкості

#### Рекомендована терапія:

- Ітраконазол<sup>а</sup>, по 200 мг, п/о, двічі на добу, протягом 8 тижнів (ВІІ), потім призначається постійна підтримувальна терапія (ВІІ).

#### Альтернативна терапія:

- Вориконазол<sup>а</sup>, по 400 мг, п/о, двічі на добу, протягом, максимум, 12 тижнів (ВІІ), потім призначається постійна підтримувальна терапія (ВІІ).

### Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)

- Ітраконазол<sup>а</sup>, по 200 мг, п/о, щоденно (АІ).

### Критерії для припинення постійної підтримувальної терапії:

- Вміст CD4 клітин > 100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом ≥ 6 місяців у відповідь на АРТ (ВІІ).

#### Показання для поновлення вторинної профілактики:

- Вміст CD4 клітин < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ), або
- Рецидив пеніциліозу при вмісті CD4 клітин > 100 клітин/мм<sup>3</sup> (СІІІ)

### Інші рекомендації:

- Для покращення результату АРТ слід призначати одночасно із початком лікування в зв'язку із пеніциліозом (СІІІ).
- З огляду на мінливу абсорбцію та можливість лікарської взаємодії із АРВ-засобами, необхідний моніторинг концентрації ітраконазолу, концентрація в сироватці крові повинна становити > 1 мкг/мл.

а Внаслідок можливості значної лікарської взаємодії ітраконазолу та вориконазолу із численними АРВ-засобами, можлива потреба в коригуванні дози; доцільна терапія, керована показниками моніторингу концентрації. Інформація стосовно лікарської взаємодії подана в Таблиці 5.

**Скорочення:** CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; п/о = перорально; в/в = внутрішньовенно; АРТ = антиретровірусна терапія; АРВ = антиретровірусні засоби.

### Літературні джерела:

1. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet*. Jul 9 1994;344(8915):110-113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912350>.
2. Clezy K, Sirisanthana T, Sirisanthana V, Brew B, Cooper DA. Late manifestations of HIV in Asia and the Pacific. *AIDS*. 1994;8 Suppl 2(Suppl 2):S35-43. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7857567>.
3. Kantipong P, Panich V, Pongsurachet V, Watt G. Hepatic penicilliosis in patients without skin lesions. *Clin Infect Dis*. May 1998;26(5):1215-1217. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597255>.

4. Singh PN, Ranjana K, Singh YI, et al. Indigenous disseminated *Penicillium marneffei* infection in the state of Manipur, India: report of four autochthonous cases. *J Clin Microbiol.* Aug 1999;37(8):2699-2702. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405425>.
5. Ranjana KH, Priyokumar K, Singh TJ, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in Manipur state, India. *J Infect.* Nov 2002;45(4):268-271. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423616>.
6. Devi SB, Devi TS, Ningshen R, Devi Kh R, Singh TB, Singh NB. *Penicillium morneffei*, an emerging AIDS-related pathogen—a RIMS study. *J Indian Med Assoc.* Apr 2009;107(4):208-210. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810362>.
7. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994–1998: regional variation and temporal trends. *Clin Infect Dis.* Mar 15 2001;32(6):955-962. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247718>.
8. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis.* Jan 15 2002;34(2):277-284. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740718>.
9. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother.* Nov 1993;37(11):2407-2411. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285625>.
10. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Nelson KE. Seasonal variation of disseminated *Penicillium marneffei* infections in northern Thailand: a clue to the reservoir? *J Infect Dis.* Jun 1996;173(6):1490-1493. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648227>.
11. Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis.* Apr 1 2011;52(7):945-952. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427403>.
12. Vanittanakom N, Cooper CR, Jr., Fisher MC, Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. *Clin Microbiol Rev.* Jan 2006;19(1):95-110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418525>.
13. Supparatpinyo K, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection diagnosed on examination of a peripheral blood smear of a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* Feb 1994;18(2):246-247. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8161635>.
14. Chaiwarith R, Fakhongyoo A, Praparattanapan J, Boonmee D, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Itraconazole vs fluconazole as a primary prophylaxis for fungal infections in HIV-infected patients in Thailand. *Curr HIV Res.* Jul 2011;9(5):334-338. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21916838>.
15. Hilmarisdottir I, Coutellier A, Elbaz J, et al. A French case of laboratory-acquired disseminated *Penicillium marneffei* infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis.* Aug 1994;19(2):357-358. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986922>.
16. Chaiwarith R, Charoenyos N, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Discontinuation of secondary prophylaxis against penicilliosis *marneffei* in AIDS patients after HAART. *AIDS.* Jan 30 2007;21(3):365-367. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255744>.
17. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* May 1998;26(5):1107-1110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597237>.
18. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, et al. An efficacy study of itraconazole in the treatment of *Penicillium marneffei* infection. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet.* Dec 1992;75(12):688-691. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1339213>.
19. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg.* Aug 2007;77(2):350-353. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690411>.
20. Manosuthi W, Chaovavanich A, Tansuphaswadikul S, et al. Incidence and risk factors of major opportunistic infections after initiation of antiretroviral therapy among advanced HIV-infected patients in a resource-limited setting. *J Infect.* Nov 2007;55(5):464-469. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714788>.
21. Gupta S, Mathur P, Maskey D, Wig N, Singh S. Immune restoration syndrome with disseminated *Penicillium marneffei* and cytomegalovirus co-infections in an AIDS patient. *AIDS Res Ther.* 2007;4:21. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922912>.
22. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* Dec 10 1998;339(24):1739-1743. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9845708>.

23. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. Birth defects research. Part A, *Clinical and molecular teratology*. Nov 2005;73(11):919-923. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265639>.

PROEKT

## Лейшманіоз

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Збудниками лейшманіозу є облигатні найпростіші мікроорганізми, які розмножуються у внутрішньоклітинних вакуолях макрофагів та інших мононуклеарних клітин. Рід *Leishmania* традиційно поділяється на численні види, які є збудниками захворювань шкіри, слизових оболонок або/та внутрішніх органів (1, 2).

Лейшманіоз зустрічається в 98 тропічних та субтропічних країнах, а також в країнах південної Європи, щорічно спостерігається 1,5 млн. нових випадків – приблизно 1,2 млн. випадків шкірного лейшманіозу та 0,4 млн. вісцерального лейшманіозу (3). За станом на березень 2010 року випадки поєднаної інфекції ВІЛ-лейшманіоз спостерігалися в 35 країнах, найчастішою формою лейшманіозу є вісцеральна хвороба (3, 4). Перші випадки поєднаної інфекції ВІЛ-лейшманіоз були виявлені в Іспанії наприкінці 1980-х. В період 1980–1990-х понад 90% випадків супутньої інфекції спостерігалось у Південній Європі (3, 5). Після впровадження комбінованої антиретровірусної терапії (АРТ) частота істотно знизилась в розвинених країнах (6, 7), але в окремих частинах Азії, Африки та Латинської Америки захворюваність на поєднаний ВІЛ-лейшманіоз зростає (3, 4, 8, 9). В одній великій спеціалізованій клініці в Біхарі (Індія) частота випадків виявлення ВІЛ-інфекції у хворих на вісцеральний лейшманіоз збільшилась з 0,88% в 2000 до 2,18% в 2006 році (3). В дослідженні, проведеному в клінічному центрі в місті Хумера, в північно-західній частині Ефіопії, встановлено, що 31% пацієнтів із вісцеральним лейшманіозом були інфіковані також і ВІЛ (10). У імунокомпетентних людей-носіїв *Leishmania*, здебільшого, симптоми відсутні. В більшості ендемічних регіонів у 30% населення виявляють латентну інфекцію, підтверджену позитивними результатами шкірного тесту (11–13). Після первинного інфікування *Leishmania* зберігають життєздатність в організмі здорової людини протягом тривалого часу, чим зумовлений ризик реактивації вразі імунодефіциту. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без значного пригнічення імунної системи маніфестації захворювання подібні до таких у імунокомпетентних осіб. За важкого імунодефіциту (тобто при вмісті клітин CD4 Т-лімфоцитів [CD4 клітин] < 200 клітин/мм<sup>3</sup>) маніфестації лейшманіозу можуть бути атиповими та важчими, часті випадки рецидиву після лікування, зокрема, вісцерального лейшманіозу (14, 15).

В ендемічних регіонах переносниками збудників лейшманіозу є інфіковані москіти роду *Phlebotomus* та *Lutzomyia* (2). Проте в Південній Європі *Leishmania infantum* – вісцеральна інфекція – у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, згідно з даними асоціюється із застосуванням ін'єкційних наркотиків, це свідчить, що зараження *Leishmania* можливо також і за використання уживаних голочок (16). Наявність *Leishmania* виявлено в 34-52% шприців, уживаних ін'єкційними наркоманами в Мадриді, ґрунтуючись на молекулярних характеристиках, дослідниками описаний новий, важливий із епідеміологічної точки зору, цикл поширення лейшманіозу, який полягає в механічній передачі амастигот через шприци (17, 18).

### Клінічні маніфестації

Лейшманіоз проявляється різноманітними формами, найважливішими з яких є шкірний та вісцеральний лейшманіоз, можливі й інші форми, як-от лейшманіоз із ураженням слизових оболонок (або шкіри та слизових оболонок), дисемінований шкірний лейшманіоз, дифузний шкірний лейшманіоз (тегументарний лейшманіоз) та пост-кала-азар шкірний лейшманіоз. Найчастішим клінічним проявом лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є синдром системного вісцерального захворювання, але його поширення варіює залежно від

географічного регіону, внаслідок різниці в домінуючому виді паразитів. В Європі вісцеральне захворювання виявлене в 95% випадків (87-типове вісцеральне захворювання, 8-атипове вісцеральне захворювання) (4, 5). На противагу цьому в Бразилії форми із ураженням слизових оболонок, внутрішніх органів та шкіри спостерігались, відповідно, в 43%, 37% та 20% випадків (19).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вісцеральним захворюванням, за результатами лікарського обстеження та лабораторних досліджень, найчастіше виявляють такі ознаки, як лихоманка (65-100%), загальне нездужання (70-90%), спленомегалія (як правило, помірна) (60-90%), гепатомегалія без спленомегалії (34-85%), гепатоспленомегалія (68-73%), лімфаденопатія (12-57%) та панцитопенія (50-80%) (5, 15). Також спостерігається анемія, як правило, важка, вміст гемоглобіну < 10 г/дл (49-100%); помірна лейкопенія, вміст лейкоцитів < 2400 на мкл (56-95%); та тромбоцитопенія (52-93%). Інтенсивність спленомегалії у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією є меншою, ніж у імунокомпетентних пацієнтів із вісцеральним лейшманіозом (15). У пацієнтів із важкою імуносупресією описані атипові маніфестації, зокрема ураження верхнього та нижнього відділів шлунково-кишкового тракту, легень, плевральної та черевної порожнини, шкіри (4-6, 15, 20). Ураження стравоходу може викликати дисфагію та одинофагію, в такому разі необхідна диференційна діагностика, для виключення інших причин езофагіту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, наприклад, кандидозу (5). Описані невиразкові шкірні ураження, схожі на саркому Капоші (КС), вузловий дифузний лейшманіоз та пост-кала-азар шкірний лейшманіоз (21-23). Однак виявлення амастигот *Leishmania* в шкірі можливе і за відсутності уражень або в комбінації із іншими патологіями, як-от КС, їхня наявність не є доказом того, що причиною таких уражень є саме паразитарна інвазія (24, 25).

У європейців, хворих на СНІД, спостерігались ураження слизових оболонок, які спотворюють сусідні тканини, асоційовані із слабкою відповіддю на антигени *Leishmania*, на відміну від захворювання із ураженням слизових оболонок та шкіри у імунокомпетентних осіб, яке асоціюється із сильною відповіддю, підтвердженою результатами шкірних тестів (20, 26, 27).

### Діагностика

Виявлення паразитів роду *Leishmania* методами гістологічного дослідження, за результатами посіву та дослідження мазків в зразках тканин (зіскобів, аспіратів та біоптату) є стандартом діагностики шкірного лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (4, 5).

Діагноз вісцерального лейшманіозу ґрунтується на виявленні паразитів, за результатами дослідження мазків крові (якщо аналіз проводить досвідчений спеціаліст, метод характеризується приблизно 50% чутливістю), мазків із лейкоцитарною плівкою, за результатами посіву зразків периферичної крові, дослідження мазків або посіву аспірату кісткового мозку або селезінки. Іншим методом підтвердження наявності *Leishmania* в зразках крові або тканин пацієнтів із поєднаною інфекцією є виявлення нуклеїнових кислот *Leishmania* за допомогою ПЛР із ампліфікацією (> 95% чутливість) (18).

Серологічні тести для виявлення антитіл до антигенів *Leishmania* характеризуються високою чутливістю в діагностиці вісцерального лейшманіозу у імунокомпетентних осіб (28). Серологічні дослідження не слід застосовувати в скринінгових обстеженнях, оскільки позитивний результат можливий і у пацієнтів із безсимптомною інфекцією. Проведення серологічного дослідження рекомендоване лише для підтвердження діагнозу у пацієнтів із відповідною клінічною картиною та епідеміологічним анамнезом, який свідчить про можливість вісцерального лейшманіозу. Серологічні методи малочутливі в діагностиці ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема в Європі, за клінічної підозри, слід шукати шляхи для підтвердження паразитарної інвазії (4, 5, 29).

Використання рекомбінантного антигену та методів імуноферментного аналізу може

підвищити чутливість, але у частини пацієнтів із поєднаною інфекцією отримують негативний результат серологічного дослідження (30). Метод імуноблотингу із застосуванням розчинного антигену *Leishmania infantum* забезпечує успішне виявлення специфічних антитіл у 70% пацієнтів в Європі (29). Цікаво відзначити інформацію, яка свідчить про доволі високу чутливість серологічних тестів у пацієнтів із поєднаною ВІЛ-інфекцією в Ефіопії (77-89% у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вісцеральним лейшманіозом, проти 87-95% у хворих на вісцеральний лейшманіоз без ВІЛ-інфекції) (31). Шкірні тести майже завжди дають негативний результат при активному вісцеральному лейшманіозі, супроводжуваному ВІЛ-інфекцією чи без неї (2).

### **Запобігання зараженню**

Запобігання зараженню лейшманіозом полягає в контролі хазяїв-резервуарів у регіонах із зоонозним типом передачі та боротьбі із переносниками, наприклад, обробка приміщень інсектицидами та/або застосування оброблених інсектицидом надліжкових сіток. Найкращий метод запобігання зараженню при відвідуванні ендемічних регіонів полягає в захисті від укусів москітів. Персональні захисні заходи полягають у мінімізації перебування просто неба вночі, використанні захисного одягу, обробці репелентами незахищених ділянок шкіри.

Належним заходом зниження ризику зараження збудниками інфекційних захворювань ін'єкційних наркоманів є, наприклад, програма обміну голук.

### **Профілактика захворювання**

Первинна хіміопротекція для запобігання лейшманіозу не рекомендована, відсутні належні методи скринінгу або профілактичної терапії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з групи ризику зараження. Вакцини від лейшманіозу не існують.

### **Лікування захворювання**

#### ***Вісцеральний лейшманіоз***

Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вісцеральним лейшманіозом традиційні та ліпідні препарати амфотерицину В є принаймні не менш ефективними за п'ятивалентну сурму (4, 32–35). Ліпосомальні форми амфотерицину В та амфотерицин В ліпідний комплекс, як правило, переносяться краще, ніж традиційний амфотерицин В (амфотерицин В дезоксихолат) або п'ятивалентна сурма (натрію стібоглюконат) (36–38). Оптимальний режим дозування амфотерицину В не визначений (39, 40). Ефективними режимами є введення ліпосомальних препаратів дозою 2–4 мг/кг маси тіла, щоденно, або переривчато (наприклад, по 4 мг/кг в дні 1–5, 10, 17, 24, 31 та 38), до досягнення загальної сукупної дози 20–60 мг/кг маси тіла (**АП**), або введення амфотерицину В дезоксихолату, дозою 0,5–1,0 мкг/кг маси тіла/добу, внутрішньовенно (в/в), до досягнення загальної сукупної дози 1,5–2,0 г (**ВІІ**) (32, 35, 39, 41–43). Як альтернатива можливе введення п'ятивалентної сурми (натрію стібоглюконату), доступної в Сполучених Штатах в Центрах контролю та профілактики захворювань (CDC), дозою 20 мг/кг/добу, в/в або внутрішньом'язово (в/м), 28 днів поспіль (**ВІІ**).

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарати ліпосомальний амфотерицин В, натрію стібоглюконат не зареєстровані як лікарські засоби.

Додатковими варіантами лікування вісцерального лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є пероральний прийом мілтефозину та парентеральне введення паромоміцину. Мілтефозин – засіб проти лейшманіозу для перорального прийому, доступний наразі за межами Сполучених Штатів, але в Сполучених Штатах можливе його отримання за протоколами індивідуального застосування нових досліджуваних засобів. Для отримання консультацій або препарату слід звертатись до Відділення паразитарних захворювань та малярії (довідкова служба: 770-488-7775; [parasites@cdc.gov](mailto:parasites@cdc.gov)), а також до служби лікарських засобів CDC (404-718-4745), у

невідкладних випадках та в позаробочі години, у вихідні та святкові дні слід звертатись до Центру невідкладної допомоги CDC (770-488-7100).

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарати мілтефозин і паромоміцин не зареєстровані як лікарські засоби.

Частота одужання від вісцерального лейшманіозу у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, згідно із наявною інформацією, становить приблизно 95% (44). В Ефіопії спостерігається менша частота початкового одужання від лейшманіозу пацієнтів із поєднаною інфекцією при отриманні мілтефозину, із якщо порівнювати з результатами при отриманні п'ятивалентної сурми (натрію стібоглюконату) (78% та 90%, відповідно), але знижена смертність (45). Доза для дорослих становить 100 мг на добу, тривалість курсу – 4 тижні. Дані на користь призначення мілтефозину пацієнтам із поєднаною інфекцією обмежені, але можливе його використання в терапії вісцерального лейшманіозу в Європі, в межах програм індивідуального застосування (СІІ) (46). Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту спостерігаються часто, проте вони рідко обмежують лікування. Паромоміцин - аміноглікозид, доступний наразі за межами Сполучених Штатів, успішно застосовувався в Індії в терапії невеликої кількості не інфікованих ВІЛ пацієнтів, хворих на вісцеральний лейшманіоз; наразі застосовується в ряді країн (40). Інформація щодо ефективності застосування паромоміцину в терапії пацієнтів із поєднаною інфекцією відсутня. Дані нещодавнього дослідження результатів комбінованої терапії (ліпосомальний амфотерицин + мілтефозин або паромоміцин, мілтефозин + паромоміцин), проведеного в Індії із залученням пацієнтів із неважкою формою вісцерального лейшманіозу, продемонстрували перспективні результати (47). Необхідні подальші дослідження для підтвердження ефективності таких схем при важкому вісцеральному лейшманіозі в інших географічних регіонах, а також при супутній ВІЛ-інфекції.

### **Шкірний лейшманіоз**

Наявні лише окремі дані щодо ефективності лікування шкірного, слизово-шкірного або дифузного шкірного лейшманіозу у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією. Враховуючи дані, отримані для не інфікованих ВІЛ пацієнтів, хворих на шкірний лейшманіоз, а також окремих пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід призначати лімосомальний амфотерицин В (ВІІ), режимом, описаним вище (48), або п'ятивалентну сурму (натрію стібоглюконат), із урахуванням форми захворювання та клінічної відповіді (ВІІ) (2, 49, 50). Однак під впливом п'ятивалентної сурми можливе збільшення вірусної транскрипції та реплікації ВІЛ в культурах мононуклеарних клітин периферичної крові людини, що ставить під сумнів доцільність застосування засобу в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів (51).

Можливими альтернативами при шкірному лейшманіозі є призначення мілтефозину, паромоміцину для місцевого застосування, введення в уражені ділянки п'ятивалентної сурми, а також місцева теплова терапія; однак для пацієнтів із поєднаною інфекцією даних немає; відомо, що ефективність цих альтернатив в терапії імунокомпетентних пацієнтів залежить від виду *Leishmania* (40, 52–54).

### **Особливості початку АРТ**

Починати або оптимізувати АРТ слід згідно із стандартною практикою для ВІЛ-інфікованих пацієнтів (АІІ). Відсутні специфічні дані щодо початку АРТ хворим на лейшманіоз. Належне проведення АРТ істотно збільшує виживання пацієнтів із поєднаною інфекцією в Європі, а також забезпечує зниження ймовірності рецидивів після успішної терапії в зв'язку із лейшманіозом (7, 15, 55). Отже, АРТ слід розпочинати усім пацієнтам, здатним її перенести (АІІ).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

При отриманні пацієнтами ліпосомального амфотерицину В потрібний моніторинг для

виявлення дозозалежного нефротоксичного впливу, порушення балансу електролітів та побічних реакцій, зумовлених інфузією (АІІ). Щоб знизити інтенсивність побічних реакцій, зумовлених інфузією, потрібне попереднє введення ацетамінофену, дифенгідраміну, або малих доз кортикостероїдів (ВІІ). Інфузія 1 л сольового розчину тривалістю 1 година, до інфузії лікарського засобу, допомагає знизити погіршення гломерулярних функцій, зумовлене терапією (ВІІІ). Частота випадків нефротоксичного впливу при отриманні ліпосомальних препаратів амфотерицину В, або ліпідних комплексів амфотерицину В менша, ніж при застосуванні амфотерицину В дезоксихолату (37). Застосування амфотерицину В дезоксихолату також асоціюється із зростанням ризику анемії (33).

Потрібний ретельний моніторинг пацієнтів, які отримують п'ятивалентну сурму (натрію стібоглюконат), для своєчасного виявлення побічних реакцій (49). Загалом, при отриманні цього препарату дозою 20 мг/кг маси тіла на добу, у більш ніж 60% пацієнтів спостерігається одна чи більше з таких реакцій: тромбофлебіт, анорексія, міальгія, артралгія, біль в животі, зростання вмісту печінкових трансаміназ, амілази або ліпази, а також (у деяких пацієнтів) клінічний панкреатит. Під час терапії рекомендоване щотижневе проведення електрокардіографічного обстеження. Особливу увагу слід приділяти змінам, які можуть бути ранніми свідченнями кардіотоксичного впливу, а саме: збільшенню QT-інтервалу та інверсія Т-зубця (СІІІ). Зареєстровані рідкісні випадки аритмії та раптової смерті (33, 41). Важкі побічні реакції на п'ятивалентну сурму (натрію стібоглюконат), зокрема гострий панкреатит та лейкопенія, у пацієнтів із поєднаною інфекцією є частішими, ніж у пацієнтів, не інфікованих ВІІ (56).

Випадки нового симптоматичного вісцерального та шкірного лейшманіозу спостерігались в асоціації із синдромом відновлення імунної системи (СВІС) після початку АРТ (57, 58). В окремих із цих випадків клінічна картина включала пост-кала-азар шкірний лейшманіоз або дисемінований шкірний лейшманіоз (59–62). Наявний досвід СВІС-асоційованого лейшманіозу, однак, є недостатнім для розробки специфічних рекомендацій для таких випадків..

### ***Заходи вразі невдачі терапії***

Пацієнтам із відсутністю відповіді на початковий курс терапії або при рецидивах після початкового лікування, слід повторити курс початкової чи альтернативної терапії, дотримуючись однією із рекомендованих, описаних вище схем (АІІІ). Частота відповіді на повторний курс терапії є такою ж, як на початковий курс, хоча у деяких пацієнтів захворювання набуває хронічного перебігу, із рядом рецидивів, всупереч агресивному лікуванню гострого захворювання та проходженню підтримувальної терапії.

Імунотерапія, зокрема із використанням інтерферону-гамма та рекомбінантного гранулоцитомакрофаго-колонієстимулювального чинника (GM-CSF), експериментально застосовувалась як допоміжна при лікуванні лейшманіозу в рефрактерних випадках (63, 64). Однак клінічне дослідження результатів застосування п'ятивалентної сурми (натрію стібоглюконату) у поєднанні з інтерфероном-гамма в терапії ВІІ-інфікованих пацієнтів із вісцеральним лейшманіозом було припинене достроково, оскільки, згідно із висновками проміжного аналізу, не була виявлена перевага проти ізольованого застосування п'ятивалентної сурми (натрію стібоглюконату) (41). Крім того, отримання інтерферону-гамма, згідно із повідомленнями, асоціювалось із пришвидшеним прогресуванням КС у двох ВІІ-інфікованих пацієнтів, хворих на вісцеральний лейшманіоз (24).

### **Профілактика рецидиву**

Рецидиви, зокрема вісцерального лейшманіозу та дисемінованого шкірного лейшманіозу, є частими після відміни терапії в зв'язку із лейшманіозом ВІІ-інфікованим пацієнтам, частота



рецидиву зворотно пропорційна вмісту CD4 клітин. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на вісцеральний лейшманіоз, які або не отримували АРТ, або у яких була відсутня відповідь на АРТ, ризик рецидиву через 6 та 12 місяців становив 60% та 90% відповідно, за відсутності вторинної профілактики (постійної підтримувальної терапії) (5, 65). Таким чином, рекомендована вторинна профілактика із застосуванням препарату, ефективного проти лейшманіозу, принаймні через кожні 2–4 тижні, зокрема пацієнтам із вісцеральним лейшманіозом та вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мкл (АІІ) (5, 15, 34, 65).

В одному рандомізованому дослідженні вторинної профілактики порівнювались результати застосування амфотерицину В, ліпідного комплексу (по 3 мг/кг, з інтервалом в 21 день) в терапії 8 пацієнтів, та відсутності профілактики (9 пацієнтів); за даними подальшого річного спостереження частота рецидивів становила 50% та 78%, відповідно (34). Згідно із даними ретроспективного дослідження за результатами спостережень, щомісячний прийом п'ятивалентної сурми (натрію стібоглоконату) або ліпідних препаратів амфотерицину В, раз на 2–4 тижні, також асоціювався із зниженням частоти рецидивів (15, 65). Як засоби вторинної профілактики слід застосовувати ліпосомальний амфотерицин В (по 4 мг/кг, раз на 2–4 тижні), або ліпідні комплекси амфотерицину В (по 3 мг/кг, раз на 21 день) (АІІ). Альтернативою є введення п'ятивалентної сурми (натрію стібоглоконату), по 20 мг/кг, в/в або в/м, через кожні 4 тижні (ВІІ). Хоча пентамідин вже не рекомендований для лікування первинного вісцерального лейшманіозу, пропонується його застосування в ролі іншого альтернативного засобу для вторинної профілактики, дозою 6 мг/кг, в/в, через кожні 2–4 тижні (СІІІ) (66). Прийом аллопуринолу (дозою 300 мг, перорально, тричі на добу) в підтримувальній терапії є менш ефективним, ніж щомісячне отримання п'ятивалентної сурми, і **не рекомендований** (ВІІ) (65). Хоча немає оприлюднених даних щодо її ефективності, підтримувальна терапія може бути призначеною для застосування пацієнтам із імунодефіцитом та шкірним лейшманіозом, у яких часто спостерігаються рецидиви після належного лікування (СІІІ).

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарат пентамідин не зареєстрований як лікарський засіб.

### **Рекомендації із припинення вторинної профілактики**

Окремі дослідники вважають, що вторинну профілактику лейшманіозу можна припинити після збільшення вмісту CD4 клітин до рівня > 200–350 клітин/мм<sup>3</sup>, завдяки АРТ (67). Проте інші спеціалісти вважають, що вторинну профілактику слід проводити протягом усього життя. За висновками одного дослідження, позитивний результат виявлення *Leishmania* в периферичній крові методом ПЛА корелює із високим ризиком рецидиву (68). Таким чином, оскільки оприлюднені дані та досвід клінічних досліджень є обмеженим, рекомендації стосовно відміни вторинної профілактики пацієнтам із ВІЛ-інфекцією та лейшманіозом відсутні.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Особливості діагностики для вагітних жінок такі ж, як і не вагітних. Згідно із даними одного дослідження, під час вагітності ураження при шкірному лейшманіозі можуть мати більші розміри, та частіше бувають екзофітними, а також, за відсутності лікування, шкірний лейшманіоз асоціюється із збільшенням ризику передчасних пологів та народженням мертворожденної дитини (69). В інструкціях на препарати п'ятивалентної сурми (натрію стібоглоконату, доступного в Сполучених Штатах через CDC, та меглуміну сурм'яної кислоти), вказано, що ці препарати протипоказані вагітним жінкам, хоча окремі препарати сурми тератогенно не впливали на курчат, щурів та овець (70–72). Позитивні клінічні результати та результати вагітності спостерігались у ряді випадків отримання невеликою кількістю жінок меглуміну сурм'яної кислоти, амфотерицину В дезоксихолату або ліпосомального амфотерицину В (73–76). Згідно із висновками ретроспективного аналізу,

частота випадків передчасних пологів та спонтанного абортів може зростати у жінок із вісцеральним лейшманіозом під час вагітності, зокрема в першому триместрі, та при отриманні препаратів на основі сурми (77, 78). Враховуючи, що вісцеральний лейшманіоз є потенційно летальним захворюванням, відтермінування лікування на період після пологів є неприйнятним. Ліпосомальний амфотерицин В є найкращим вибором для лікування вісцерального лейшманіозу під час вагітності, з огляду на ризик токсичного впливу та відсутність досвіду застосування препаратів п'ятивалентної сурми в терапії вагітних жінок (AIII) (74). Альтернативою є застосування амфотерицину В дезоксихолату (AIII) або препаратів п'ятивалентної сурми (натрію стібоглюконату) (AIII). Мілтефозин є тератогенним засобом, його застосування під час вагітності протипоказане (40). Випадки перинатальної передачі *Leishmania* спостерігались рідко; хагалом зареєстровано 13 випадків (77, 79–81). Немає даних стосовно ризику передачі *Leishmania* від ВІЛ-інфікованої жінки до дитини.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарат меглумін сурм'яної кислоти не зареєстрований як лікарський засіб.

### Рекомендації щодо лікування вісцерального та шкірного лейшманіозу

#### Лікування вісцерального лейшманіозу

##### Рекомендована терапія:

- Ліпосомальний амфотерицин В, по 2–4 мг/кг, в/в, щоденно (AII), або
- Ліпосомальний амфотерицин В, інтервальним режимом (тобто, по 4 мг/кг, в день 1–5, 10, 17, 24, 31, 38) (AII)
- До досягнення загальної дози 20–60 мг/кг (AII).

##### Альтернативна терапія:

- Інші ліпідні комплекси амфотерицину В, режим дозування, як зазначений вище, або
- Амфотерицин В дезоксихолат, по 0,5–1,0 мг/кг, в/в, щоденно, до досягнення сумарної дози 1,5–2,0 г (BII), або
- П'ятивалентна сурма (натрію стібоглюконату), по 20 мг/кг, в/в або в/м, протягом 28 днів (BII) (слід звернутись до служби лікарських засобів CDC за номером телефону: 404-639-3670, [drugservice@cdc.gov](mailto:drugservice@cdc.gov); у невідкладних випадках слід звертатись за номером телефону: 770-488-7100).
- Мілтефозин, по 100 мг, п/о, щоденно, протягом 4-х тижнів (CIII). Застосування можливе лише в межах протоколів призначення досліджуваних нових лікарських засобів; для отримання консультацій слід звертатись до Відділення паразитарних захворювань та малярії (довідкова служба: 770-488-7775; [parasites@cdc.gov](mailto:parasites@cdc.gov)), або до служби лікарських засобів CDC (404-718-4745; [drugservice@cdc.gov](mailto:drugservice@cdc.gov); у невідкладних випадках слід звертатись за телефоном: 770-488-7100).

#### Постійна підтримувальна терапія для запобігання вісцеральному лейшманіозу

##### Показання:

- Пацієнти, хворі на вісцеральний лейшманіоз та з вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (AII).

##### Рекомендована терапія:

- Ліпосомальний амфотерицин В, по 4 мг/кг, через кожні 2–4 тижні (AII), або
- Ліпідний комплекс амфотерицин В, по 3 мг/кг, раз на 21 день (AII).

##### Альтернативна терапія:

- П'ятивалентна сурма (натрію стібоглюконату), по 20 мг/кг, в/в або в/м, раз на 4 тижні (BII).

#### Відміна підтримувальної терапії для запобігання вісцеральному лейшманіозу

Окремі дослідники вважають, що вторинну профілактику лейшманіозу можна припинити після збільшення вмісту CD4 клітин до рівня > 200–350 клітин/мм<sup>3</sup>, завдяки АРТ (67). Однак інші спеціалісти вважають, що вторинну профілактику слід проводити протягом усього життя.

### Лікування шкірного лейшманіозу

#### Рекомендована терапія:

- Ліпосомальний амфотерицин В, по 2–4 мг/кг, в/в, протягом 10 днів, або інтервальним режимом (тобто, по 4 мг/кг, в день 1–5, 10, 17, 24, 31, 38) до досягнення загальної дози 20–60 мг/кг (VIII), або
- П'ятивалентна сурма (натрію стібоглюконату), по 20 мг/кг, в/в або в/м, протягом 28 днів (VIII)

#### Альтернативна терапія:

- Іншими варіантами є призначення мілтефозину, перорально (можливе отримання в Сполучених Штатах у межах протоколів призначення досліджуваних нових лікарських засобів), місцевого застосування паромоміцину, введення в ділянки ураження п'ятивалентної сурми (натрію стібоглюконату), або місцева теплова терапія.

#### Постійна підтримувальна терапія для запобігання шкірному лейшманіозу

- Пацієнти із імунodefіцитом, супроводжуваного численними рецидивами (СIII).

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; CD4 = CD4 клітини Т лімфоцитів; CDC = Центри із контролю та профілактики; в/м = внутрішньом'язово; в/в = внутрішньовенно.

#### Літературні джерела:

1. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. Sep 2004;27(5):305-318. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225981>.
2. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone Elsevier;2006:1095-1113.
3. World Health Organization. Leishmaniasis. Available at <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>. Accessed March 21, 2013.
4. Murray HW. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg*. Mar 2012;86(3):434-440. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403313>.
5. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev*. Apr 1997;10(2):298-319. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105756>.
6. Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, et al. HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. *Clin Infect Dis*. Oct 2000;31(4):1093-1095. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049794>.
7. Tortajada C, Perez-Cuevas B, Moreno A, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Jul 1 2002;30(3):364-366. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131576>.
8. Mathur P, Samantaray JC, Vajpayee M, Samanta P. Visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus coinfection in India: the focus of two epidemics. *Journal of medical microbiology*. Jul 2006;55(Pt 7):919-922. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772420>.

9. Wolday D, Berhe N, Akuffo H, Desjeux P, Britton S. Emerging Leishmania/HIV co-infection in Africa. *Medical microbiology and immunology*. Nov 2001;190(1-2):65-67. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11770113>.
10. ter Horst R, Collin SM, Ritmeijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. *Clin Infect Dis*. Jun 2008;46(11):1702-1709. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419422>.
11. Marty P, Le Fichoux Y, Giordana D, Brugnetti A. Leishmanin reaction in the human population of a highly endemic focus of canine leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. May-Jun 1992;86(3):249-250. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1412644>.
12. Moral L, Rubio EM, Moya M. A leishmanin skin test survey in the human population of l'Alacanti region (Spain): implications for the epidemiology of Leishmania infantum infection in southern Europe. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Mar-Apr 2002;96(2):129-132. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055798>.
13. Werneck GL, Rodrigues L, Santos MV, et al. The burden of Leishmania chagasi infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop*. Jul 2002;83(1):13-18. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062788>.
14. Lopez-Velez R, Perez-Molina JA, Guerrero A, et al. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and Leishmania in an area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg*. Apr 1998;58(4):436-443. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9574788>.
15. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)*. Jan 2001;80(1):54-73. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11204503>.
16. Alvar J, Jimenez M. Could infected drug-users be potential Leishmania infantum reservoirs? *AIDS*. Jun 1994;8(6):854. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8086149>.
17. Chicharro C, Morales MA, Serra T, Ares M, Salas A, Alvar J. Molecular epidemiology of Leishmania infantum on the island of Majorca: a comparison of phenotypic and genotypic tools. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Apr 2002;96 Suppl 1:S93-99. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055859>.
18. Cruz I, Morales MA, Noguer I, Rodriguez A, Alvar J. Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet*. Mar 30 2002;359(9312):1124-1125. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943264>.
19. Rabello A, Orsini M, Disch J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol*. Oct 2003;97 Suppl 1:17-28. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678630>.
20. Mota Sasaki M, Matsumo Carvalho M, Schmitz Ferreira ML, Machado MP. Cutaneous Leishmaniasis Coinfection in AIDS Patients: Case Report and Literature Review. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. Jun 1997;1(3):142-144. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11105130>.
21. Gonzalez-Beato MJ, Moyano B, Sanchez C, et al. Kaposi's sarcoma-like lesions and other nodules as cutaneous involvement in AIDS-related visceral leishmaniasis. *The British journal of dermatology*. Dec 2000;143(6):1316-1318. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122042>.
22. Carnauba D, Jr., Konishi CT, Petri V, Martinez IC, Shimizu L, Pereira-Chiocola VL. Atypical disseminated leishmaniasis similar to post-kala-azar dermal leishmaniasis in a Brazilian AIDS patient infected with Leishmania (Leishmania) infantum chagasi: a case report. *Int J Infect Dis*. Nov 2009;13(6):e504-507. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447660>.
23. Lindoso JA, Barbosa RN, Posada-Vergara MP, et al. Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. *The British journal of dermatology*. Feb 2009;160(2):311-318. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187345>.
24. Albrecht H, Stellbrink HJ, Gross G, Berg B, Helmchen U, Mensing H. Treatment of atypical leishmaniasis with interferon gamma resulting in progression of Kaposi's sarcoma in an AIDS patient. *The Clinical investigator*. Dec 1994;72(12):1041-1047. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7711412>.
25. Bosch RJ, Rodrigo AB, Sanchez P, de Galvez MV, Herrera E. Presence of Leishmania organisms in specific and nonspecific skin lesions in HIV-infected individuals with visceral leishmaniasis. *International journal of dermatology*. Oct 2002;41(10):670-675. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390190>.
26. Canovas DL, Carbonell J, Torres J, Altes J, Buades J. Laryngeal leishmaniasis as initial opportunistic disease in HIV infection. *The Journal of laryngology and otology*. Dec 1994;108(12):1089-1092. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861090>.
27. Miralles ES, Nunez M, Hilara Y, Harto A, Moreno R, Ledo A. Mucocutaneous leishmaniasis and HIV. *Dermatology*. 1994;189(3):275-277. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7949483>.
28. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol*. Sep 2002;9(5):951-958. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204943>.

29. Medrano FJ, Canavate C, Leal M, Rey C, Lissen E, Alvar J. The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg.* Jul 1998;59(1):155-162. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684645>.
30. Houghton RL, Petrescu M, Benson DR, et al. A cloned antigen (recombinant K39) of *Leishmania chagasi* diagnostic for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1 patients and a prognostic indicator for monitoring patients undergoing drug therapy. *J Infect Dis.* May 1998;177(5):1339-1344. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593022>.
31. ter Horst R, Tefera T, Assefa G, Ebrahim AZ, Davidson RN, Ritmeijer K. Field evaluation of rK39 test and direct agglutination test for diagnosis of visceral leishmaniasis in a population with high prevalence of human immunodeficiency virus in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg.* Jun 2009;80(6):929-934. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478251>.
32. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. *The Quarterly journal of medicine.* Feb 1994;87(2):75-81. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8153291>.
33. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS.* Jun 18 1999;13(9):1063-1069. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10397536>.
34. Lopez-Velez R, Videla S, Marquez M, et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* Mar 2004;53(3):540-543. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739148>.
35. Russo R, Nigro LC, Minniti S, et al. Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Infect.* Mar 1996;32(2):133-137. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708370>.
36. Lazanas MC, Tsekas GA, Papandreou S, et al. Liposomal amphotericin B for leishmaniasis treatment of AIDS patients unresponsive to antimony compounds. *AIDS.* Jul 1993;7(7):1018-1019. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8357549>.
37. Sundar S, Mehta H, Suresh AV, Singh SP, Rai M, Murray HW. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2004;38(3):377-383. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14727208>.
38. Torre-Cisneros J, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Sanchez-Guijo P. Successful treatment of antimony-resistant visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* Oct 1993;17(4):625-627. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8268341>.
39. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2006;43(7):917-924. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941377>.
40. Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Advances in parasitology.* 2006;61:223-274. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735166>.
41. Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother.* Sep 2003;52(3):464-468. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888588>.
42. Meyerhoff A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* Jan 1999;28(1):42-48; discussion 49-51. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10028069>.
43. Laguna F, Torre-Cisneros J, Moreno V, Villanueva JL, Valencia E. Efficacy of intermittent liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* Sep 1995;21(3):711-712. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527591>.
44. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Bhattacharya SK, Rai M. Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Dec 2006;100 Suppl 1:S26-33. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730038>.
45. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis.* Aug 2006;43(3):357-364. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804852>.
46. Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W, Miltefosine Compassionate Use P. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* Nov 15 2004;39(10):1520-1523. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546090>.
47. Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* Feb 5 2011;377(9764):477-486. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255828>.

49. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* Nov 2010;83(5):1028-1033. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036832>.
50. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg.* Mar 1992;46(3):296-306. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1313656>.
51. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* Sep 2007;7(9):581-596. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714672>.
52. Barat C, Zhao C, Ouellette M, Tremblay MJ. HIV-1 replication is stimulated by sodium stibogluconate, the therapeutic mainstay in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Dis.* Jan 15 2007;195(2):236-245. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17191169>.
53. Belay AD, Asafa Y, Mesure J, Davidson RN. Successful miltefosine treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis occurring during antiretroviral therapy. *Ann Trop Med Parasitol.* Apr 2006;100(3):223-227. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16630379>.
54. Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* Apr 15 2005;40(8):1148-1155. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791515>.
55. Soto J, Arana BA, Toledo J, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* May 2004;38(9):1266-1272. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15127339>.
56. de la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the outcome of subclinical visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* Feb 15 2001;32(4):633-635. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181128>.
57. Delgado J, Macias J, Pineda JA, et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* Nov 1999;61(5):766-769. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10586909>.
58. Berry A, Abraham B, Dereure J, Pinzani V, Bastien P, Reynes J. Two case reports of symptomatic visceral leishmaniasis in AIDS patients concomitant with immune reconstitution due to antiretroviral therapy. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2004;36(3):225-227. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15119371>.
59. Posada-Vergara MP, Lindoso JA, Tolezano JE, Pereira-Chiocola VL, Silva MV, Goto H. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. *J Infect Dis.* Nov 15 2005;192(10):1819-1822. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235183>.
60. Chrusciak-Talhari A, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, et al. Tegumentary leishmaniasis as the cause of immunoreconstitution inflammatory syndrome in a patient co-infected with human immunodeficiency virus and *Leishmania guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg.* Oct 2009;81(4):559-564. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19815866>.
61. Sinha S, Fernandez G, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *International journal of dermatology.* Dec 2008;47(12):1263-1270. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19126013>.
62. Tadesse A, Hurissa Z. Leishmaniasis (PKDL) as a case of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-positive patient after initiation of anti-retroviral therapy (ART). *Ethiopian medical journal.* Jan 2009;47(1):77-79. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19743785>.
63. Antinori S, Longhi E, Bestetti G, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *The British journal of dermatology.* Nov 2007;157(5):1032-1036. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854365>.
64. Badaro R, Johnson WD, Jr. The role of interferon-gamma in the treatment of visceral and diffuse cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis.* Mar 1993;167 Suppl 1(Suppl 1):S13-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433014>.
65. Badaro R, Nascimento C, Carvalho JS, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with pentavalent antimony for the treatment of visceral Leishmaniasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13 Suppl 2:S23-28. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7875148>.
66. Ribera E, Ocana I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med.* May 1996;100(5):496-501. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8644760>.
67. Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. *Tropical medicine & international health: TM & IH.* Sep 2009;14(9):1064-1070. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552658>.

68. Berenguer J, Cosin J, Miralles P, Lopez JC, Padilla B. Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Dec 22 2000;14(18):2946-2948. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153679>.
69. Bourgeois N, Bastien P, Reynes J, Makinson A, Rouanet I, Lachaud L. 'Active chronic visceral leishmaniasis' in HIV-1-infected patients demonstrated by biological and clinical long-term follow-up of 10 patients. *HIV Med*. Nov 2010;11(10):670-673. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500233>.
70. Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PR, et al. Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis*. Aug 15 2007;45(4):478-482. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638198>.
71. James LF, Lazar VA, Binns W. Effects of sublethal doses of certain minerals on pregnant ewes and fetal development. *American journal of veterinary research*. Jan 1966;27(116):132-135. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5913019>.
72. Ridgway LP, Karnofsky DA. The effects of metals on the chick embryo: toxicity and production of abnormalities in development. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Aug 8 1952;55(2):203-215. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12977037>.
73. Rossi F, Acampora R, Vacca C, et al. Prenatal and postnatal antimony exposure in rats: effect on vasomotor reactivity development of pups. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 1987;7(5):491-496. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2893463>.
74. Gradoni L, Gaeta GB, Pellizzer G, Maisto A, Scalone A. Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1994;26(5):627-629. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855563>.
75. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother*. Feb 2005;55(2):229-233. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649998>.
76. Topno RK, Pandey K, Das VN, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy - the role of amphotericin B. *Ann Trop Med Parasitol*. Apr 2008;102(3):267-270. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348781>.
77. Utili R, Rambaldi A, Tripodi MF, Andreana A. Visceral leishmaniasis during pregnancy treated with meglumine antimoniate. *Infection*. May-Jun 1995;23(3):182-183. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7499009>.
78. Adam GK, Abdulla MA, Ahmed AA, Adam I. Maternal and perinatal outcomes of visceral leishmaniasis (kala-azar) treated with sodium stibogluconate in eastern Sudan. *Int J Gynaecol Obstet*. Dec 2009;107(3):208-210. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766208>.
79. Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, Ritmeijer K, Santana MR, Davidson R. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemother*. Oct 2006;58(4):811-815. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916865>.
80. Boehme CC, Hain U, Novosel A, Eichenlaub S, Fleischmann E, Loscher T. Congenital visceral leishmaniasis. *Emerg Infect Dis*. Feb 2006;12(2):359-360. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17080586>.
81. Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics*. Nov 1999;104(5):e65. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10545591>.
82. Zinchuk A, Nadraga A. Congenital visceral leishmaniasis in Ukraine: case report. *Ann Trop Paediatr*. 2010;30(2):161-164. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522305>.

## Хвороба Шагаса

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Збудником хвороби Шагаса (американського трипаносомозу) є найпростіший мікроорганізм, паразит *Trypanosoma cruzi*, захворювання передається клопами під родини *Triatominae*, рідше при переливанні крові, трансплантації органів, від матері до дитини, та в рідкісних випадках – при споживанні контамінованої їжі або напоїв (1–4). У триатомінових клопів-кровопивць дефекація відбувається під час або одразу після укусу. В фекаліях інфікованих клопів паразити містяться у великій кількості, вони проникають в організм людини через місце укусу, через неушкоджену слизову оболонку ока або інші слизові оболонки.

Поширення захворювання клопами-носіями відбувається лише на Американському континенті, де, згідно з оцінкою, на хворобу Шагаса страждає 8–10 млн. мешканців (5). Історично зараження відбувалось переважно в сільській місцевості, де в саманних будинках існують сприятливі умови для колонізації триатоміновими клопами, переносниками інфекції (4). В цій місцевості зараження хворобою Шагаса відбувається в дитинстві. Протягом останніх десятиріч успішні програми боротьби із переносниками інфекції істотно знизили частоту випадків зараження в Латинській Америці, також слід зазначити, що внаслідок масштабної міграції інфіковані особи опинились у містах Латинської Америки та за її межами (4, 6, 7).

Інфікованих триатомінових клопів, переносників інфекції, та інфікованих *T.cruzi* хатніх та диких тварин виявляють в південній частині Сполучених Штатів, зареєстровані рідкісні випадки зараження автохтонними переносниками (8–10). Однак ризик поширення інфекції переносниками в Сполучених Штатах видається низьким, ймовірно, внаслідок кращих умов проживання та меншої ефективності переносників (11). *T.cruzi* передаються також із кров'ю; перевірка донорської крові на наявність антитіл до *T.cruzi* здійснюється з 2007 року, коли Управління США із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів були затверджені методи відповідних серологічних досліджень (12, 13). Згідно із оцінкою наразі в США здійснюється перевірка 90% донорської крові.

Внаслідок зазначених причин переважна більшість із 300 000 пацієнтів із хворобою Шагаса в Сполучених Штатах є іммігрантами, інфікованими під час проживання в ендемічному регіоні Латинської Америки (14). У пацієнтів із хронічною інфекцією *T.cruzi*, зумовленою попереднім зараженням, важка імуносупресія (внаслідок ВІЛ-інфекції пізньої стадії) може призвести до реактивації захворювання, що характеризується паразитемією, асоційованою із зростанням внутрішньоклітинної реплікації паразитів та відсутністю імунологічного контролю інфекції (15–17).

### Клінічні маніфестації

Гостра фаза *T.cruzi*-інфекції, на якій захворювання, як правило, не виявляється, триває до 90 днів та характеризується наявністю в циркулюючій крові трипомастигот, які виявляються при мікроскопічному дослідженні зразків свіжої крові або мазків із лейкоцитарною плівкою (2, 4). Якщо вхідними воротами інфекції є слизова оболонка ока, у пацієнта розвивається характерний симптом Романі – односторонній безболісний набряк верхньої та нижньої повіки, який найчастіше зберігається протягом кількох тижнів. Інші симптоми гострої інфекції, як правило, обмежені неспецифічною лихоманкою. У невеликої кількості пацієнтів, проте, можливий гострий, загрозливий для життя міокардит або менінгоенцефаліт (2, 4). Після завершення гострої фази, як правило, через 60–90 днів після зараження, паразитемія знижується до рівня, нижчого за межу визначення методами мікроскопічного дослідження. За відсутності ефективного лікування, метою якого є знищення збудника, *T.cruzi*-інфекція переходить у хронічну фазу (2, 18).

У більшості пацієнтів із хронічною *T.cruzi*-інфекцією ознаки та симптоми відсутні, наявна так



звана «спокійна» стадія захворювання. Протягом життя у 20-30% інфікованих відбувається прогресування до клінічної форми хвороби Шагаса, найчастіше - кардіоміопатії (2, 18). Першими маніфестаціями переважно є аномалії системи провідності, як-от блокада ніжки пучка Гіса, ізольовано або в комбінації із частими передчасними шлуночковими скороченнями, поява яких можлива через десятиріччя після інфікування (4, 19). Згодом захворювання може прогресувати до блокади серцевої системи вищого ступеня важкості та складної шлуночковою аритмії. У пацієнтів із важкою кардіоміопатією явища застійної серцевої недостатності, шлуночкові аневризми та повна серцева блокада є ознаками несприятливого прогнозу, асоційованого із високим ризиком швидкої смерті, зокрема раптової смерті (20). Ураження травного тракту трапляється не так часто, як кардіоміопатія, та спостерігається, переважно, у інфікованих пацієнтів в частинах Бразилії та Болівії (21). Дисфагія є характерним симптомом збільшення стравоходу, а тривалі закрепи є найчастішою скаргою, асоційованою із мегаколоном.

Реактивація *T. cruzi* під час хронічної фази хвороби Шагаса характеризується поверненням до високого рівня реплікації збудника та паразитемії (виявлення якої можливе методами мікроскопічного дослідження) і можлива при проведенні імуносупресивної терапії з метою профілактики відторгнення трансплантату або протиракової хіміотерапії, а також у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (16, 22–26). Навіть за відсутності симптомів, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічною хворобою Шагаса рівень паразитемії, вірогідно, вищий проти хворих без супутньої ВІЛ-інфекції. Більшість випадків клінічної реактивації спостерігається у пацієнтів із вмістом клітин CD4 Т-лімфоцитів [CD4 клітин] < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, після перенесеної опортуністичної інфекції, або за наявності обох цих чинників (16).

Клінічні ознаки реактивованої хвороби Шагаса у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відрізняються від таких у пацієнтів із імунодефіцитом внаслідок інших причин. Найчастішими маніфестаціями є асоційований із *T. cruzi* менінгоенцефалит, з абсцесом головного мозку (шагоми) або без нього (15, 16, 27, 28). Картина може бути схожою на токсоплазмоз центральної нервової системи (ЦНС), отже, при наявності у хворого на СНІД симптомів з боку ЦНС, або виявленні пухлин мозку за результатами рентгенологічного обстеження, необхідна диференційна діагностика. Другою за частотою маніфестацією реактивації у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є гострий міокардит, який інколи накладається на наявну хронічну серцеву хворобу Шагаса (16, 17). Можлива поява у пацієнта аритмії, випоту перикарда, гострої серцевої декомпенсації або швидке прогресування наявної хронічної кардіоміопатії (16, 29). Рідшими маніфестаціями реактивації є шкірні ураження, вузлова еритема, паразитарна інвазія черевної порожнини, шлунка або кишечника (16, 29).

### Діагностика

У більшості пацієнтів із хворобою Шагаса, включно із Сполученими Штатами, наявне захворювання у хронічній фазі, пацієнти, як правило, не знають про наявність у них інфекції. Скринінг для виявлення інфекції на «спокійній» або ранній клінічній стадії хронічної хвороби Шагаса дуже важливий, адже допомагає ідентифікувати пацієнтів, для яких може бути корисне протипаразитарне лікування. Таким пацієнтам також потрібно надавати інформацію щодо ризику зараження *T. cruzi* іншим (наприклад, при донорстві крові або донорстві органів). Особливо важливим це є для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, з огляду на ризик реактивації захворювання. Діагностика хронічної інфекції ґрунтується на серологічних методах: для виявлення IgG антитіл до *T. cruzi* найчастіше застосовуються методи імуносорбентного ферментного аналізу (ELISA) та імунофлуоресцентного аналізу (IFA) для виявлення антитіл. Жоден із наявних методів не характеризується достатньою чутливістю та специфічністю для ізольованого застосування; позитивний результат, отриманий лише одним із методів, не є достатнім для підтвердження діагнозу. Два дослідження сироватки із застосуванням різних антигенів (тобто, цільного клітинного лізату та рекомбінантних антигенів) та/або методів (тобто, ELISA та IFA), аналізи проводяться паралельно, для підвищення точності. В окремих випадках ідентифікувати збудника важко навіть після третього аналізу, через відсутність "золотого стандарту" аналізу при хронічній

*T. cruzi*-інфекції (30, 31). Отримані дані свідчать про те, що чутливість серологічних аналізів варіює від географічної місцевості, внаслідок різниці між штамми *T. cruzi* та результуючої відповіді антитіл (32, 33). Опцією серологічного тестування для виявлення антитіл до *T. cruzi* в Сполучених Штатах є застосування діагностичних наборів для аналізу ELISA, із клітинним лізатом або рекомбінантними антигенами (30, 34). Як правило, метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) не застосовується як діагностичний тест при хронічній *T. cruzi*-інфекції. Чутливість широко варіює та залежить від характеристик пацієнта, а також застосованих праймерів ПЛР та методів (35, 36).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із епідеміологічними чинниками ризику хвороби Шагаса слід підозрювати супутню *T. cruzi* інфекцію та реактивацію захворювання при диференційній діагностиці пухлин ЦНС, менінгоенцефаліту, аритмії або серцевої недостатності (16, 26, 27). Картина уражень головного мозку при хворобі Шагаса на рентгенологічних зображеннях є подібною до такої при церебральному токсоплазмозі, хоча розмір уражень при хворобі Шагаса є більшим (17, 27, 28). За результатами дослідження методом комп'ютерної томографії або магнітного резонансу виявляють субкортикальні гіпоінтенсивні вогнищеві утворення, які підсилюються введенням контрастної речовини або гадолінію. Переважно уражена біла речовина мозку. За результатом гістологічного дослідження виявляють запалення та наявність амастигот *T. cruzi* в гліальних клітинах та, рідше, в нейронах. Зразки ЦСР характеризуються незначним плеоцитозом (переважний вміст лімфоцитів), збільшеним вмістом білків та наявністю трипомастигот *T. cruzi* (16, 17, 27, 28). У ряді клінічних випадків у 15 пацієнтів із поєднаною ВІЛ та *T. cruzi*-інфекцією, хворих на клінічний менінгоенцефаліт, трипомастиготи були виявлені в цереброспінальній рідині (ЦСР) в 85% випадків (15, 16, 27, 28).

Підтверджений діагноз реактивації ґрунтується на ідентифікації збудника або його продуктів в зразках тканин, наприклад, біоптаті головного мозку, ЦСР або крові (16). За відсутньої реактивації рідко виявляють паразитів у циркулюючій крові іммунокомпетентних пацієнтів із хронічною хворобою Шагаса, або у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, методами мікроскопічного дослідження, (25). Виявлення в циркулюючій крові у пацієнтів із поєднаною ВІЛ-*T. cruzi*-інфекцією паразитів є свідченням реактивації та потреби в лікуванні. Методи концентрування крові, як-от капілярне центрифугування, можуть покращити чутливість (37). У центрифугованій крові трипомастиготи *T. cruzi* виявляють безпосередньо над лейкоцитарною плівкою. Центрифугування та мікроскопічне дослідження також застосовуються при підозрі на ЦНС-форму хвороби Шагаса. Можливе виявлення паразитів також і в лімфатичних вузлах, кістковому мозку, шкірних ураженнях та рідині перикарду. Посів крові трохи чутливіший за безпосередні методи, але для виявлення паразитів потрібно від 2 до 8 місяців.

Методи традиційної ПЛР не є корисними для діагностики реактивації, оскільки аналіз цим методом може дати позитивний результат при хронічній *T. cruzi* інфекції навіть за відсутності реактивації (35, 36). Втім аналіз методом кількісної ПЛР (ПЛР в реальному часі) ряду зразків крові, який засвідчує збільшення кількості паразитів у часі, є найшвидшим та найбільш чутливим індикатором реактивації (38, 39). Оприлюднені дані щодо ПЛР ЦСР є дуже обмеженими, але очікується, що метод буде дуже чутливим для виявлення реактивації захворювання ЦНС.

### **Запобігання зараженню**

Подорожуючи в ендемічні регіони можливий ризик інфікування *T. cruzi* при відвідуванні сільської місцевості та оселенні в старих будинках. Триатомінові переносники, як правило, скупчуються в щілинах стін та даху неякісних будинків, побудованих із невипаленої цегли, глини та соломи (40). Оскільки комахи живляться вночі, особам, які мешкають в ендемічних регіонах або відвідують їх, слід уникати ночівель у таких будинках або просто неба. Програми контролю в ендемічних регіонах включають обробку житла інсектицидами тривалої дії. Якщо ночівлі просто неба або в підозрілому житлі уникнути неможливо, використання оброблених інсектицидом надліжкових

сіток забезпечує належний захист (41).

Більшість продуктів крові в Сполучених Штатах регулярно перевіряється на наявність *T. cruzi*, проте сринінг не є тотальним у Сполучених Штатах та інших країнах, зокрема в окремих країнах Латинської Америки (42).

Хоча випадки зараження внаслідок переливання крові в Сполучених Штатах спостерігаються нечасто, залишається ризик зараження хворобою Шагаса при переливанні інфікованих продуктів крові. Лікарські засоби або вакцини для запобігання інфікуванню *T. cruzi* відсутні.

### **Профілактика захворювання**

Клінічні маніфестації хвороби Шагаса у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як правило, свідчать про реактивацію, а не гостре захворювання, збудником якого є *T. cruzi*. Усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів із епідеміологічними факторами ризику хвороби Шагаса слід перевіряти на наявність антитіл до *T. cruzi*, для виявлення латентної інфекції (18). Доцільним є проведення одного курсу бензонідазолу або ніфуртімоксу пацієнтам із *T. cruzi*-інфекцією, які не отримували лікування раніше, за відсутності важкої кардіоміопатії, асоційованої із хворобою Шагаса (СШ). Однак ефективність застосування наявних наразі лікарських засобів на хронічній фазі захворювання є субоптимальною, оскільки відсутні методи підтвердження одужання, а після завершення лікування ризик реактивації захворювання зберігається (31, 43). Хоча немає безпосередніх підтверджень, оптимізація антиретровірусної терапії (АРТ), можливо, є корисною для запобігання реактивації хвороби Шагаса у пацієнтів із поєднаною інфекцією (ВШ). Більшість випадків симптоматичної реактивації спостерігалась у пацієнтів, які не отримували АРТ (16).

*Коментар робочої групи: на момент написання клінічної настанови в Україні препарати бензонідазол, ніфуртімокс не зареєстровані як лікарські засоби.*

### **Лікування захворювання**

Хіміотерапія, в зв'язку із хворобою Шагаса, із застосуванням бензонідазолу або ніфуртімоксу ефективно знижує рівень паразитемії та запобігає клінічним маніфестаціям чи уповільнює прогресування у пацієнтів із гострою формою, на ранній хронічній стадії та після реактивації захворювання (43, 44). Проте ці засоби мають обмежену ефективність в забезпеченні повного знищення паразитів у організмі. Слід розглянути доцільність звернення до спеціаліста. В початковій терапії найчастіше рекомендоване застосування бензонідазолу (дозою 5–8 мг/кг/добу, протягом 30–60 днів) (ВШ). Альтернативою є застосування ніфуртімоксу (дозою 8–10 мг/кг/добу, протягом 90–120 днів) (СШ). Оптимальна тривалість терапії із застосуванням одного із зазначених препаратів для ВІЛ-інфікованих пацієнтів не визначена. При симптоматичній реактивації захворювання, асоційованого із *T. cruzi*, смертність є високою, навіть при отриманні пацієнтом хіміотерапії (16, 27). Обмежені дані свідчать про те, що своєчасне виявлення та лікування при реактивації покращує прогноз (16).

В Сполучених Штатах не зареєстрований жоден з проти-трипаносомальних засобів; однак ліки можна отримати через службу досліджуваних лікарських засобів CDC. Для отримання консультацій або препарату слід звертатись до Відділення паразитарних захворювань та малярії (довідкова служба: 770-488-7775; parasites@cdc.gov), до служби лікарських засобів CDC (404-639-3670), у невідкладних випадках та в позаробочі години, у вихідні та святкові дні слід звертатись до Центру невідкладної допомоги CDC (770-488-7100).

### **Особливості початку АРТ**

Як і за усіх інших паразитарних ураженнях ЦНС, слід ретельно вивчити доцільність призначення АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам вразі реактивації *T. cruzi*-інфекції із ураженням головного мозку. Наявні лише окремі свідчення результатів початку АРТ після діагностування хвороби Шагаса ЦНС, однак підтвердження випадків запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) відсутнє. Відтак, немає відомих протипоказань до початку або оптимізації АРТ пацієнтам із

хворобою Шагаса ЦНС, після клінічної стабілізації ЦНС-захворювання (АІІ).

### **Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Потрібний ретельний моніторинг пацієнтів під час проведення терапії, оскільки і бензонідазол, і ніфуртімокс асоціюються із значним токсичним впливом (45). Бензонідазол може викликати периферичну нейропатію, шкірні висипки та грунулоцитопенію. Можливими наслідками отримання ніфуртімоксу є анорексія, нудота, блювота, біль в животі, а також схуднення, тривожність, тремор та периферична нейропатія. Побічні реакції на обидва засоби зникають після відміни їх прийому.

Як згадано вище, відсутні повідомлення щодо *T. cruzi* інфекції та СВІС.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Хоча немає інформації щодо ефективності, рекомендований повторний курс бензонідазолу або ніфуртімоксу ВІЛ-інфікованих пацієнтів при реактивації *T. cruzi*-інфекції за відсутності відповіді або рецидиву після початкового курсу проти-трипаносомальної терапії (АІІ). Оприлюднений опис одного випадку доброї відповіді на посаконазол після невдачі застосування бензонідазолу у пацієнта із *T. cruzi*-інфекцією, який отримувач імуносупресивну терапію у зв'язку із системною червоною мовчанкою; невдача застосування бензонідазолу та відповідь на позаконазол підтверджені результатами ряду зразків ПЛР в реальному часі (46). Посаконазол наразі не зареєстрований до застосування за показанням *T. cruzi*-інфекція, але планується проведення клінічного дослідження (NCT01162967 in <http://www.clinicaltrials.gov>).

### **Профілактика рецидиву**

Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів існує ризик стійких або рецидивних клінічних маніфестацій внаслідок реактивації хронічної інфекції (16). Лікарські засоби лише частково ефективні в хронічній фазі *T. cruzi*-інфекції, і забезпечують, радше, пригнічення, а не лікування (43). Враховуючи токсичність лікарських засобів та обмеженість досвіду їх застосування в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, потрібна консультація із експертом (44). Потреба у вторинній профілактиці або постійній підтримувальній терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів із латентною хворобою Шагаса не визначена, зокрема, в умовах сильнодіючої АРТ.

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

Згідно з рекомендаціями для усіх пацієнтів із епідеміологічним ризиком хвороби Шагаса, доцільним є скринінг вагітних жінок, які перебували в ендемічному регіоні, для ідентифікації інфекції у матері та ризику зараження дитини. В ендемічних регіонах Латинської Америки інфекцію *T. cruzi*, за результатами серологічного скринінгу, виявляють у до 30% вагітних жінок (14, 47). В одному дослідженні, проведеному із залученням 3765 вагітних жінок в Х'юстоні (Техас, Сполучені Штати), виявлені антитіла до *T. cruzi* у 0,4% жінок іспанського походження та 0,1% жінок не іспанського походження (48).

Гостру інфекцію *T. cruzi* виявляють у від 1% до 10% дітей, народжених *T. cruzi* –інфікованими матерями (14, 47). Більшість уроджених *T. cruzi*-інфекцій не супроводжуються симптомами, або супроводжуються неспецифічними ознаками; для виявлення таких випадків необхідне лабораторне дослідження. Дані досліджень, проведених в 1980-х, свідчать про те, що перинатальне зараження *T. cruzi* може збільшувати ризик спонтанного аборту, народження мертвого плода та низької маси тіла дитини при народженні (гіпотрофії). (49). У незначній частині пацієнтів уроджена інфекція є причиною важких захворювань, зокрема народження із низькою масою тіла, гепатоспленомегалії, анемії, менінгоенцефаліту, та/або респіраторних інфекцій, із високим ризиком смерті (47). Обмежені дані свідчать, що частота внутрішньоутробного зараження для ВІЛ-інфікованих жінок є більшою, ніж для імунокомпетентних жінок (16, 50). Для дітей, народжених із сполученою ВІЛ- та *T. cruzi* інфекцією, зростає ризик симптоматичного захворювання, зокрема неврологічної симптоматики

(51, 52).

Наявні лише мінімальні дані стосовно потенційної репродуктивної токсичності бензонідазолу та ніфуртімоксу, хоча обидва засоби асоціюються із виявленням хромосомних аберацій у дітей, які отримували лікування в зв'язку із хворобою Шагаса (53, 54). Бензонідазол проникає крізь плаценту щурів та ковалентно зв'язує білки плода (55). Враховуючи токсичний вплив та обмежений досвід застосування цих лікарських засобів під час вагітності, лікування вагітних жінок в зв'язку із гострою *T. cruzi*-інфекцією слід здійснювати разом із спеціалістами в цій галузі, а лікування хронічного захворювання доцільно переносити на період після пологів. ВІЛ-інфікованим жінкам із симптоматичною реактивацією *T. cruzi*-інфекції слід призначати АРТ (АІІІ). Усіх дітей, народжених жінками із *T. cruzi*-інфекцією, слід перевіряти на наявність уродженої *T. cruzi*-інфекції, за виявлення інфекції дітям слід негайно призначити належне лікування (14, 56).

### Рекомендації щодо профілактики та лікування хвороби Шагаса (американський трипаносомоз)

#### Профілактика клінічного захворювання

##### Показання

- Особи із епідемічними чинниками ризику хвороби Шагаса, із наявністю антитіл до *T. cruzi*, не отримували лікування раніше у зв'язку із хворобою Шагаса, за відсутності важкої кардіоміопатії, асоційованої із хворобою Шагаса.
- Доцільне проведення одного курсу бензонідазолу або ніфуртімоксу (режим дозування та тривалість терапії, як при лікуванні захворювання) (СІІІ). Однак ефективність такої терапії є субоптимальною, і ризик реактивації зберігається.
- Початок або оптимізація АРТ може запобігти реактивації хвороби Шагаса (ВІІІ).

#### Лікування хвороби Шагаса

**Примітка:** Лікування ефективно знижує паразитемію та запобігає клінічним маніфестаціям чи уповільнює прогресування захворювання у пацієнтів із гострим захворюванням, на етапі раннього хронічного захворювання або за реактивації. Проте лікування не забезпечує знищення паразитів.

*Рекомендована терапія при гострому захворюванні, на етапі раннього хронічного захворювання або за реактивації:*

- Бензонідазол, по 5–8 мг/кг/добу, п/о, із розподілом на два прийоми, протягом 30–60 днів (ВІІІ) (засіб відсутній на ринку Сполучених Штатів. Слід звертатись до служби лікарських засобів CDC за номером телефону: 404-639-3670, [drugservice@cdc.gov](mailto:drugservice@cdc.gov); у невідкладних випадках слід звертатись за номером телефону: 770-488-7100).

*Альтернативна терапія:*

- Ніфуртімокс, по 8–10 мг/кг/добу, п/о, протягом 90–120 днів (СІІІ) (засіб відсутній на ринку Сполучених Штатів. Слід звертатись до служби лікарських засобів CDC, за номером телефону: 404-639-3670, [drugservice@cdc.gov](mailto:drugservice@cdc.gov); у невідкладних випадках слід звертатись за номером телефону: 770-488-7100).

#### Примітка

- Оптимальна тривалість терапії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів не визначена.
- Рекомендоване призначення або оптимізація АРТ пацієнтам, які отримують лікування в зв'язку із хворобою Шагаса, після досягнення стабільного клінічного стану (АІІІ).
- Навіть при проведенні лікування смертність вразі симптоматичної реактивації залишається високою

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; CDC = Центри із контролю та профілактики; п/о

= перорально.

### Літературні джерела:

1. Bittencourt AL. Congenital Chagas disease. *Am J Dis Child*. Jan 1976;130(1):97-103. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/813519>.
2. Maguire J. Trypanosomiasis. In: Gorbach S, Blacklow N, ed. *Infectious Diseases*: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004:2327-2334. Benchimol Barbosa PR. The oral transmission of Chagas' disease: an acute form of infection responsible for regional outbreaks. *Int J Cardiol*. Sep 10 2006;112(1):132-133. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600406>.
3. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. Apr 17 2010;375(9723):1388-1402. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399979>.
4. Organizacion Panamericana de la Salud. Estimacion cuantativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. Montevideo, Uruguay, Organizacion Panamericana de la Salud. 2006. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. Jul-Aug 2010;115(1-2):22-27. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19646412>.
5. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Jul 2003;98(5):577-591. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973523>.
6. Dorn PL, Perniciaro L, Yabsley MJ, et al. Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana. *Emerg Infect Dis*. Apr 2007;13(4):605-607. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553277>.
7. Herwaldt BL, Grijalva MJ, Newsome AL, et al. Use of polymerase chain reaction to diagnose the fifth reported US case of autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, in Tennessee, 1998. *J Infect Dis*. Jan 2000;181(1):395-399. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608796>.
8. Kjos SA, Snowden KF, Craig TM, Lewis B, Ronald N, Olson JK. Distribution and characterization of canine Chagas disease in Texas. *Vet Parasitol*. Apr 15 2008;152(3-4):249-256. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255233>.
9. Navin TR, Miller KD, Satriale RF, Lobel HO. Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in AIDS. *Lancet*. Jun 8 1985;1(8441):1332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860516>.
10. Centers for Disease C, Prevention. Blood donor screening for chagas disease—United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Feb 23 2007;56(7):141-143. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318113>.
11. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis*. Oct 2008;21(5):476-482. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725796>.
12. Bern C, Verastegui M, Gilman RH, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin Infect Dis*. Dec 1 2009;49(11):1667-1674. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877966>.
13. Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. Mar 1994;50(3):261-268. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8147485>.
14. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. Jan 2007;101(1):31-50. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244408>.
15. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. *Kinetoplastid biology and disease*. May 13 2004;3(1):2. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142278>.
16. Committee WHO. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2002;905:i-vi, 1-109, back cover. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12092045>.
17. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol*. Dec 2000;23(12):883-889. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129673>.
18. Rassi A, Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. Jan 2001;76(1):75-96. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11175486>.
19. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol*. Jun 1998;93(6):884-889. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647012>.
20. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. Jun 2008;27(6):597-602. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503957>.
21. Kohl S, Pickering LK, Frankel LS, Yaeger RG. Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. Sep 1 1982;50(5):827-828. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6807527>.
22. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis*. Sep 1999;29(3):561-567. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530448>.
23. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis*. Sep 15 2002;186(6):872-875. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12198628>.

24. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, et al. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg.* Nov 1998;59(5):784-786. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840598>.
25. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis.* Nov 2008;12(6):587-592. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337139>.
26. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco-Paredes C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis.* May 2009;9(5):324-330. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393962>.
27. Ferreira MS, Nishioka Sde A, Silvestre MT, Borges AS, Nunes-Araujo FR, Rocha A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* Dec 1997;25(6):1397-1400. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431385>.
28. Leiby DA, Wendel S, Takaoka DT, Fachini RM, Oliveira LC, Tibbals MA. Serologic testing for *Trypanosoma cruzi*: comparison of radioimmunoprecipitation assay with commercially available indirect immunofluorescence assay, indirect hemagglutination assay, and enzyme-linked immunosorbent assay kits. *J Clin Microbiol.* Feb 2000;38(2):639-642. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655360>.
29. Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gurtler RE. The challenges of Chagas Disease—grim outlook or glimmer of hope. *PLoS Med.* Dec 2007;4(12):e332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162039>.
30. Sosa-Estani S, Gamboa-Leon MR, Del Cid-Lemus J, et al. Use of a rapid test on umbilical cord blood to screen for *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in Argentina, Bolivia, Honduras, and Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* Nov 2008;79(5):755-759. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981518>.
31. Verani JR, Seitz A, Gilman RH, et al. Geographic variation in the sensitivity of recombinant antigen-based rapid tests for chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg.* Mar 2009;80(3):410-415. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19270291>.
32. Gorlin J, Rossmann S, Robertson G, et al. Evaluation of a new *Trypanosoma cruzi* antibody assay for blood donor screening. *Transfusion.* Mar 2008;48(3):531-540. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067497>.
33. Junqueira AC, Chiari E, Wincker P. Comparison of the polymerase chain reaction with two classical parasitological methods for the diagnosis of Chagas disease in an endemic region of north-eastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Mar-Apr 1996;90(2):129-132. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8761570>.
34. Wincker P, Telleria J, Bosseno MF, et al. PCR-based diagnosis for Chagas' disease in Bolivian children living in an active transmission area: comparison with conventional serological and parasitological diagnosis. *Parasitology.* Apr 1997;114 (Pt 4):367-373. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9107023>.
35. Feilij H, Muller L, Gonzalez Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microbiol.* Aug 1983;18(2):327-330. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6413530>.
36. Duffy T, Bisio M, Altcheh J, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(4):e419. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381287>.
37. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant.* Nov 2000;19(11):1114-1117. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077230>.
38. Mott KE, Muniz TM, Lehman JS, Jr., et al. House construction, triatomine distribution, and household distribution of seroreactivity to *Trypanosoma cruzi* in a rural community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* Nov 1978;27(6):1116-1122. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/103445>.
39. Kroeger A, Villegas E, Ordonez-Gonzalez J, Pabon E, Scorza JV. Prevention of the transmission of Chagas' disease with pyrethroid-impregnated materials. *Am J Trop Med Hyg.* Mar 2003;68(3):307-311. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12685636>.
40. Schmunis GA, Cruz JR. Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev.* Jan 2005;18(1):12-29. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653816>.
41. Rodrigues Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Jan 2002;97(1):3-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992141>.
42. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* Nov 14 2007;298(18):2171-2181. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000201>.
43. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Human & experimental toxicology.* Aug 2006;25(8):471-479. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937919>.
44. Pinazo MJ, Espinosa G, Gallego M, Lopez-Chejade PL, Urbina JA, Gascon J. Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Trop Med Hyg.* Apr 2010;82(4):583-587. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348503>.

45. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal Trypanosoma cruzi infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* Feb 2004;70(2):201-209. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993634>.
46. Di Pentima MC, Hwang LY, Skeeter CM, Edwards MS. Prevalence of antibody to Trypanosoma cruzi in pregnant Hispanic women in Houston. *Clin Infect Dis.* Jun 1999;28(6):1281-1285. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451166>.
47. Bittencourt AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo.* Sep-Oct 1992;34(5):403-408. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1342103>.
48. Scapellato PG, Bottaro EG, Rodriguez-Brieschke MT. Mother-child transmission of Chagas disease: could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev Soc Bras Med Trop.* Mar-Apr 2009;42(2):107-109. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448923>.
49. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis.* Sep 1995;21(3):551-555. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527542>.
50. Freilij H, Altchek J, Muchnik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis J.* Feb 1995;14(2):161-162. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7746707>.
51. Gorla NB, Ledesma OS, Barbieri GP, Larripa IB. Assessment of cytogenetic damage in chagasic children treated with benznidazole. *Mutation research.* Oct 1988;206(2):217-220. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3140001>.
52. Gorla NB, Ledesma OS, Barbieri GP, Larripa IB. Thirteenfold increase of chromosomal aberrations non-randomly distributed in chagasic children treated with nifurtimox. *Mutation research.* Oct 1989;224(2):263-267. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2507913>.
53. de Toranzo EG, Masana M, Castro JA. Administration of benznidazole, a chemotherapeutic agent against Chagas disease, to pregnant rats. Covalent binding of reactive metabolites to fetal and maternal proteins. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie.* Nov 1984;272(1):17-23. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6440493>.
54. Oliveira I, Torrico F, Munoz J, Gascon J. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert RevAnti Infect Ther.* Aug 2010;8(8):945-956. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20695749>.



## Ізоспороз (цистоізоспороз)

(останні зміни внесені 7 травня 2013; документ переглянутий 7 травня 2013)

### Епідеміологічні характеристики

Ізоспороз, відомий також, як цистоізоспороз, зустрічається в усьому світі, але переважає в тропічних та субтропічних регіонах. Для пацієнтів із імунodefіцитом, зокрема внаслідок ВІЛ-інфекції, збільшений ризик хронічного, інвалідизуючого захворювання (1–7). Хоча життєвий цикл *Isospora (Cystoisospora) belli* завершується в організмі людини, процес дозрівання (споруляції) ооцист, виведених з фекаліями інфікованих осіб, та набуття ними здатності інфікувати відбувається поза організмом хазяїна, в навколишньому середовищі. Нечисленні дані свідчать, що процес визрівання триває приблизно 1–2 дні, але за певних умов цей процес може бути пришвидшеним (2). Інфікування відбувається при потраплянні в організм споруючих ооцист із контамінованою їжею або водою. Після потрапляння в організм паразити проникають в ентероцити тонкого кишечника. В процесі розвитку паразита утворюються незрілі ооцисти, які потрапляють у зовнішнє середовище при дефекації.

### Клінічні маніфестації

Найчастішою маніфестацією є водяниста діарея, без крові, яка може асоціюватись із болем у животі, корчами, анорексією, нудотою, блювотою та субфебрильною лихоманкою. Діарея може бути профузною та тривалою, зокрема, у пацієнтів із імунodefіцитом, наслідком якої є важке зневоднення, порушення балансу електролітів, як-от гіпокаліємія, схуднення та мальабсорбція (6–12). Також є повідомлення про випадки безкам'яного холецистити/холангіопатії (2, 13–15) та реактивного артрити (16).

### Діагностика

Як правило, інфекція діагностується шляхом виявлення ооцист *Isospora* (розміром 23–36 мкм на 12–17 мкм) в зразках калу (2). Виділення ооцист може відбуватись не постійно та в низькій кількості, навіть у пацієнтів із профузною діареєю. Для покращення діагностики потрібне серійне дослідження зразків калу чутливими методами, як-от модифікований метод виявлення кислотостійких мікроорганізмів, коли при забарвленні ооцисти набувають яскравого червоного кольору, або метод УФ-флуоресцентної мікроскопії, коли ооцисти набувають автофлуоресценції (2, 17). Також можлива діагностика інфекції шляхом виявлення ооцист в аспіраті дванадцятипалої кишки/слизу, або паразитів на стадії розвитку в зразках біоптату кишечника (2, 10). Є повідомлення про випадки ураження паразитом інших органів, як-от жовчовивідні шляхи, лімфатичні вузли, селезінка та печінка; дані виявлені за результатами аутопсії ВІЛ-інфікованих пацієнтів (2, 18–20).

### Запобігання зараженню

Оскільки зараження *I. belli* відбувається при споживанні інфікованої води або їжі, уникання потенційно інфікованої води або їжі в ендемічних регіонах сприяє запобіганню інфекції.

### Профілактика захворювання

В певних умовах хіміопротифілактика із застосуванням триметоприму-сульфаметоксазолу (TMP-SMX) асоціюється із зниженням частоти нових випадків та поширення ізоспорозу (1, 3, 4, 21). В рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні щоденне отримання TMP-SMX (160/800 мг) забезпечує захист від ізоспорозу у пацієнтів із ранньою стадією ВІЛ-інфекції (за класифікацією Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, стадія 2 або 3 на дату включення пацієнта в дослідження) (1). Згідно із даними дослідження за результатами спостережень, частота ізоспорозу знизилась після широкого впровадження антиретровірусної терапії (АРТ), за винятком популяції пацієнтів із вмістом CD4 клітин < 50 клітин/мм<sup>3</sup> (3). Після збільшення вмісту клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4 клітин) ризик ізоспорозу істотно знижується для пацієнтів, які отримують профілактику із застосуванням TMP-SMX та сульфадіазину або пириметаміну (режим

дозування не вказаний). Аналіз даних реєстру випадків СНІД в Лос-Анджелесі за період до впровадження АРТ свідчить про меншу частоту випадків ізоспорозу у пацієнтів із пневмоцистною пневмонією в анамнезі, порівняно із частотою у пацієнтів, які не перенесли це захворювання, що є непрямим свідченням захисного впливу терапії із застосуванням TMP-SMX, отриманої у зв'язку із пневмоцистною пневмонією (4). Однак немає даних, на яких могли б ґрунтуватись загальні рекомендації із первинної профілактики ізоспорозу, зокрема для мешканців США, які подорожують до ендемічних регіонів.

### **Лікування захворювання**

Клінічне ведіння полягає у введенні рідини та електролітів пацієнтам у разі зневоднення, та нутритивну підтримку за порушення харчування (AIII). TMP-SMX є найкращим протимікробним засобом для лікування ізоспорозу (AI). TMP-SMX є єдиним препаратом, застосування якого обґрунтоване відкритими даними та клінічним досвідом. Отже, альтернативні види терапії слід застосовувати лише для пацієнтів із підтвердженою нестерпністю до сульфо-препаратів, або за невдачі терапії (AIII).

Дані трьох досліджень, проведених на Гаїті, із залученням ВІЛ-інфікованих пацієнтів, продемонстрували ефективність різних режимів застосування TMP-SMX (6, 7, 22). Пацієнти не отримували АРТ, лабораторні показники інтенсивності імунодефіциту (як-от вміст CD4 клітин) в публікації не зазначені. Враховуючи дані початкових досліджень (6, 7), традиційним терапевтичним режимом є 10-денний курс перорального прийому TMP-SMX (160/800 мг), по чотири рази на добу (AII) (23). Згідно із даними іншого дослідження, прийом TMP-SMX (160/800 мг) двічі на добу також є ефективним (BI) (22). Хоча опубліковані дані щодо застосування TMP-SMX (160/800 мг) двічі на добу є обмеженими, одним із методів полягає у застосуванні на початку саме цього режиму, із подальшим збільшенням добової дози та тривалості терапії (до 3–4 тижнів) (6, 10), якщо симптоми зберігаються або їхня інтенсивність збільшується (BIII). Доцільність внутрішньовенного введення TMP-SMX слід розглядати вразі потенційної або підтвердженої мальабсорбції.

Обмежені дані свідчать про ефективність терапії із застосуванням пиріметаміну-сульфадіазину та пиріметаміну-сульфадоксину (2, 9, 10, 24–26). Проте комбінація пиріметаміну та сульфадоксину в Сполучених Штатах, як правило, не рекомендується (CIII), оскільки вона асоціюється із збільшенням ризику важких шкірних реакцій, зокрема синдрому Стівенса-Джонсона (27), до того ж, пиріметамін та сульфадоксин довго виводяться із організму після відміни терапії.

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарати пиріметамін-сульфадіазин, пиріметамін-сульфадоксин не зареєстровані як лікарські засоби.

Проводилась також терапія із ізольованим застосуванням пиріметаміну, є окремі свідчення про успіх такої методики при лікуванні або для запобігання ізоспорозу (3, 28, 29). Пиріметамін (по 50–75 мг/добу) + лейковорин (по 10–25 мг/добу), для запобігання мієлосупресії, є ефективною альтернативою; така комбінація є опцією для пацієнтів із нестерпністю до сульфо-препаратів (BIII).

### **Особливості початку АРТ**

Найвні лише обмежені дані стосовно доцільності призначення АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам із супутньою *Iso-spore*-інфекцією (3, 14, 21). Відновлення імунної системи, завдяки АРТ, може забезпечити зниження частоти рецидивів ізоспорозу, повідомлень про випадки запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) немає. Таким чином, ймовірно, потенційні переваги АРТ переважають ризики. Пацієнтам, хворим на ізоспорозу, які відповідають критеріям для призначення АРТ, терапію із застосуванням TMP-SMX слід розпочинати одночасно із АРТ; відомих причини для відтермінування АРТ, окрім ризику недостатньої абсорбції антиретровірусних препаратів, немає (AIII).

**Моніторинг побічних явищ та відповіді на терапію (зокрема СВІС)**

Потрібний ретельний моніторинг для виявлення клінічної відповіді та побічних явищ. Терапія із застосуванням TMP-SMX часто асоціюється із побічними явищами у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як-от шкірні висипки, лихоманка, лейкопенія, тромбоцитопенія та зростання вмісту трансаміназ. Інформація про випадки СВІС відсутня.

### **Заходи вразі невдачі терапії**

Якщо симптоми зберігаються, або їхня інтенсивність збільшується всупереч отриманню терапії із застосуванням TMP-SMX протягом 5–7 днів, слід розглянути можливість недотримання пацієнтом рекомендованого терапевтичного режиму, мальабсорбції, або наявності супутньої інфекції/причини ентеропатії; також необхідний перегляд режиму застосування TMP-SMX (добової дози, тривалості та способу введення). Пацієнтам із підтвердженою нестерпністю до сульфа-препаратів, або невдачі терапії, слід розглянути доцільність призначення альтернативного засобу (як правило, пиріметаміну). Ципрофлоксацин є препаратом для терапії другої лінії (СІ). Враховуючи обмежені дані рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного в Гаїті, застосування ципрофлоксацину (по 500 мг, двічі на добу, протягом 7 днів), є менш ефективним, ніж TMP-SMX, але препарат характеризується помірною активністю стосовно *I. belli* (22).

Наявні непідтверджені або суперечливі дані щодо застосування альбендазолу (29–31), нітазоксаниду (32, 33), доксицикліну (34), макролідів рокситроміцину та спіраміцину (25, 35, 36), а також ветеринарного протипаразитарного засобу – діклазурілу (СІІІ) (37, 38). Обмежені дані свідчать про відсутність ефективності метронідазолу, хінакріну, йодохінолу, паромоміцину та фуразолідону (8, 25, 26, 28, 35, 37). Абсолютна або часткова відповідь, за наявності, зумовлена усуненням супутньої інфекції або неспецифічним ефектом.

### **Профілактика рецидиву**

Пацієнтам із вмістом CD4 клітин < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, слід призначати вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) із застосуванням TMP-SMX, яка запобігає також і інфекціям, асоційованих із ураженням *Pneumocystis jirovecii* та *Toxoplasma gondii* (AІ). Згідно із даними дослідження, проведеного на Гаїті, приблизно у 50% пацієнтів, які не отримували вторинну профілактику, симптоматичний рецидив спостерігався орієнтовно через 2 місяці після завершення повного курсу TMP-SMX; рецидиви швидко усувались при проведенні лікування, а вторинна профілактика знижувала ризик рецидиву (6, 7, 22). В рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні симптоматичні рецидиви не спостерігались у пацієнтів, яким проводилась підтримувальна терапія із застосуванням TMP-SMX (по 160/800 мг) тричі на тиждень (AІ) (7). Ефективним є щоденний прийом TMP-SMX (по 160/800 мг) або прийом TMP-SMX (по 320/1600 мг) тричі на тиждень (BІІІ) (5, 10), однак, є підтвердження випадків клінічного рецидиву із виявленням паразитів, всупереч підтримувальній терапії із застосуванням TMP-SMX (14).

В терапії пацієнтів із нестерпністю до сульфа-препаратів застосовується пиріметамін (по 25 мг/добу) з лейковорином (по 5–19 мг/добу) (BІІІ) (28). З огляду на обмежені дані, ципрофлоксацин (по 500 мг, тричі на тиждень), є альтернативою для терапії другої лінії (СІ) (22).

**Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні препарати пиріметамін, лейковорин не зареєстровані як лікарські засоби.

### **Рекомендації стосовно припинення вторинної профілактики**

Особливості припинення профілактики в клінічних дослідженнях не розглядалась. Ймовірно, відміна хіміопротекції є безпечною для пацієнтів без ознак активної *I. belli*-інфекції, за стабільного збільшення вмісту CD4 клітин до рівня > 200 клітин/мм<sup>3</sup>, протягом > 6 місяців після початку АРТ (BІІІ).

### **Особливі рекомендації під час вагітності**

За проведення первинної терапії та вторинної профілактики вагітним жінкам, як і не вагітним

пацієнткам, перевагу слід надавати TMP-SMX. Хоча отримання триметоприму під час першого триместру вагітності асоціюється із незначним збільшенням ризику уроджених вад розвитку (39–42), терапію із застосуванням TMP-SMX слід призначати вагітним жінкам із симптоматичною *I.belli*-інфекцією. Враховуючи можливість тератогенного впливу, асоційованого із експозицією під час першого триместру, клінічні спеціалісти можуть утримуватись від призначення вторинної профілактики в першому триместрі вагітності та призначати лікування лише в зв'язку із гострим захворюванням (СІІ). Хоча піриметамін асоціюється із уродженими вадами розвитку у тварин, обмежені дані для людини свідчать про відсутність збільшення ризику таких дефектів (43). Інформація щодо застосування ципрофлоксацину кількома сотнями вагітних жінок свідчать про відсутність збільшення ризику уроджених вад розвитку або патологій хрящових тканин (44).

### Рекомендації щодо лікування *Isospora belli* інфекцій

<p><b>Лікування <i>Isospora belli</i> інфекцій</b></p> <p><i>Загальні рекомендації:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вразі зневоднення пацієнтам необхідне введення рідини та електролітів (АІІ);</li> <li>• Вразі порушень харчування пацієнтам потрібна нутритивна підтримка (АІІ).</li> </ul>
<p><b>Лікування хвороби Шагаса</b></p> <p><i>Рекомендована терапія при гострій інфекції:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX (по 160 мг/ 800 мг), п/о (або в/в), чотири рази на добу, протягом 10 днів (АІІ), або</li> <li>• TMP-SMX (по 160 мг/ 800 мг), п/о (або в/в), двічі на добу, протягом 7-10 днів (ВІ);</li> <li>• Одним із можливих режимів є починати терапію із застосуванням TMP-SMX (по 160 мг/ 800 мг), двічі на добу, із подальшим збільшенням дози та/або тривалості терапії (до 3–4 тижнів), якщо симптоми зберігаються або їх інтенсивність збільшується (ВІІІ).</li> <li>• В/в введення рекомендоване пацієнтам із підозрюваною або підтвердженою мальабсорбцією.</li> </ul> <p><i>Альтернативна терапія при гострій інфекції (для пацієнтів із нестерпністю до сульфепрепаратів):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Піриметамін, по 50–75 мг, п/о, щоденно + лейковорин, по 10–25 мг, п/о, щоденно (ВІІІ), або</li> <li>• Ципрофлоксацин, по 500 мг, п/о, двічі на добу, протягом 7 днів (СІ).</li> </ul>
<p><b>Тривала підтримувальна терапія (вторинна профілактика)</b> (Для пацієнтів із вмістом CD4 клітин &lt; клітин/мм<sup>3</sup>)</p> <p><i>Рекомендована терапія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX (по 160 мг/ 800 мг), п/о, тричі на тиждень (АІ).</li> </ul> <p><i>Альтернативна терапія при гострій інфекції (для пацієнтів із нестерпністю до сульфепрепаратів):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX (по 160 мг/ 800 мг), п/о, щоденно (ВІІІ), або</li> <li>• TMP-SMX (по 320 мг/ 1600 мг), п/о, тричі на тиждень (ВІІІ), або</li> <li>• Піриметамін, по 25 мг, п/о, щоденно + лейковорин, по 5–10 мг, п/о, щоденно (ВІІІ)</li> <li>• Ципрофлоксацин, по 500 мг, п/о, тричі на тиждень (СІ), як терапія другої лінії.</li> </ul> <p><b>Критерії припинення постійної підтримувальної терапії</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стабільне збільшення вмісту CD4 клітин до рівня &gt; 200 клітин/мм<sup>3</sup>, протягом &gt; 6 місяців у відповідь на АРТ, а також за відсутності ознак активної <i>I.belli</i>-інфекції (ВІІІ).</li> </ul>

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; в/в = внутрішньовенно; п/о = перорально; TMP-SMX = триметоприм-сульфаметоксазол.

### Літературні джерела

1. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet*. May 1 1999;353(9163):1463- 1468. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232311>.
2. Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Biology of *Isospora* spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clin Microbiol Rev*. Jan 1997;10(1):19-34. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8993857>.
3. Guiguet M, Furco A, Tattevin P, Costagliola D, Molina JM, French Hospital Database on HIVCEG. HIV-associated *Isospora belli* infection: incidence and risk factors in the French Hospital Database on HIV. *HIV Med*. Mar 2007;8(2):124-130. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352769>.
4. Sorvillo FJ, Lieb LE, Seidel J, Kerndt P, Turner J, Ash LR. Epidemiology of isosporiasis among persons with acquired immunodeficiency syndrome in Los Angeles County. *Am J Trop Med Hyg*. Dec 1995;53(6):656-659. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8561272>.
5. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. *Am J Trop Med Hyg*. Aug 2003;69(2):217-222. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13677379>.
6. DeHovitz JA, Pape JW, Boney M, Johnson WD, Jr. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection inpatients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. Jul 10 1986;315(2):87-90. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3487730>.
7. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD, Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. Apr 20 1989;320(16):1044-1047. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2927483>.
8. Forthal DN, Guest SS. *Isospora belli* enteritis in three homosexual men. *Am J Trop Med Hyg*. Nov 1984;33(6):1060- 1064. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6507724>.
9. Modigliani R, Bories C, Le Charpentier Y, et al. Diarrhoea and malabsorption in acquired immune deficiency syndrome: a study of four cases with special emphasis on opportunistic protozoan infestations. *Gut*. Feb 1985;26(2):179-187. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4038492>.
10. Whiteside ME, Barkin JS, May RG, Weiss SD, Fischl MA, MacLeod CL. Enteric coccidiosis among patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. Nov 1984;33(6):1065-1072. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6334448>.
11. Bialek R, Overkamp D, Rettig I, Knobloch J. Case report: Nitazoxanide treatment failure in chronic isosporiasis. *Am J Trop Med Hyg*. Aug 2001;65(2):94-95. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508398>.
12. Williams DT, Smith RS, Mallon WK. Severe hypokalemia, paralysis, and AIDS-associated *isospora belli* diarrhea. *J Emerg Med*. Dec 2011;41(6):e129-132. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18993015>.
13. Benator DA, French AL, Beaudet LM, Levy CS, Orenstein JM. *Isospora belli* infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med*. Nov 1 1994;121(9):663-664. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944075>.
14. Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. *HIV Med*. Feb 2008;9(2):126-130. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257775>.
15. Walther Z, Topazian MD. *Isospora* cholangiopathy: case study with histologic characterization and molecular confirmation. *Hum Pathol*. Sep 2009;40(9):1342-1346. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447468>.
16. Gonzalez-Dominguez J, Roldan R, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Torre-Cisneros J. *Isospora belli* reactive arthritis in a patient with AIDS. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 1994;53(9):618-619. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979603>.
17. Bialek R, Binder N, Dietz K, Knobloch J, Zelck UE. Comparison of autofluorescence and iodine staining for detection of *Isospora belli* in feces. *Am J Trop Med Hyg*. Sep 2002;67(3):304-305. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12408672>.
18. Frenkel JK, Silva MB, Saldanha J, et al. *Isospora belli* infection: observation of unicellular cysts in mesenteric lymphoid tissues of a Brazilian patient with AIDS and animal inoculation. *The Journal of eukaryotic microbiology*. 2003;50 Suppl:682-684. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736218>.
19. Restrepo C, Macher AM, Radany EH. Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol*. Apr 1987;87(4):536-542. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826017>.
20. Bernard E, Delgiudice P, Carles M, et al. Disseminated isosporiasis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Sep 1997;16(9):699-701. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352268>.
21. Dillingham RA, Pinkerton R, Leger P, et al. High early mortality in patients with chronic acquired immunodeficiency syndrome diarrhea initiating antiretroviral therapy in Haiti: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. Jun 2009;80(6):1060-1064. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478276>.
22. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Jr., Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized,

- controlled trial. *Ann Intern Med.* Jun 6 2000;132(11):885-888. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836915>.
23. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2001;32(3):331-351. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170940>.
  24. Mojon M, Coudert J, E.O. dL. Serious isosporosis by *Isospora belli*: a case report treated by Fansidar [Abstract]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 12:449-500. 1981. Ebrahimzadeh A, Bottone EJ. Persistent diarrhea caused by *Isospora belli*: therapeutic response to pyrimethamine and sulfadiazine. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Oct 1996;26(2):87-89. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985661>.
  25. Trier JS, Moxey PC, Schimmel EM, Robles E. Chronic intestinal coccidiosis in man: intestinal morphology and response to treatment. *Gastroenterology.* May 1974;66(5):923-935. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4826994>.
  26. Navin TR, Miller KD, Satriale RF, Lobel HO. Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in AIDS. *Lancet.* Jun 8 1985;1(8441):1332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860516>.
  27. Weiss LM, Perlman DC, Sherman J, Tanowitz H, Wittner M. *Isospora belli* infection: treatment with pyrimethamine. *Ann Intern Med.* Sep 15 1988;109(6):474-475. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3261956>.
  28. Jongwutiwes S, Sampatanukul P, Putaporntip C. Recurrent isosporiasis over a decade in an immunocompetent host successfully treated with pyrimethamine. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2002;34(11):859-862. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578164>.
  29. Dionisio D, Sterrantino G, Meli M, Leoncini F, Orsi A, Nicoletti P. Treatment of isosporiasis with combined albendazole and ornidazole in patients with AIDS. *AIDS.* Sep 1996;10(11):1301-1302. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8883600>.
  30. Zulu I, Veitch A, Sianongo S, et al. Albendazole chemotherapy for AIDS-related diarrhoea in Zambia--clinical, parasitological and mucosal responses. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2002; 16(3):595-601. Available at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11876715](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11876715).
  31. Romero Cabello R, Guerrero LR, Munoz Garcia MR, Geyne Cruz A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Nov-Dec 1997;91(6):701-703. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580117>.
  32. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg.* Jun 1997;56(6):637-639. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230795>.
  33. Meyohas MC, Capella F, Poirot JL, et al. [Treatment with doxycycline and nifuroxazide of *Isospora belli* infection in AIDS]. *Pathologie-biologie.* Jun 1990;38(5 (Pt 2)):589-591. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385457>.
  34. Gaska JA, Tietze KJ, Cosgrove EM. Unsuccessful treatment of enteritis due to *Isospora belli* with spiramycin: a case report. *J Infect Dis.* Dec 1985;152(6):1336-1338. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4067332>.
  35. Musey KL, Chidiac C, Beaucaire G, Houriez S, Fourrier A. Effectiveness of roxithromycin for treating *Isospora belli* infection. *J Infect Dis.* Sep 1988;158(3):646. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3411149>.
  36. Limson-Pobre RN, Merrick S, Gruen D, Soave R. Use of diclazuril for the treatment of isosporiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* Jan 1995;20(1):201-202. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7727660>.
  37. Kayembe K, Desmet P, Henry MC, Stoffels P. Diclazuril for *Isospora belli* infection in AIDS. *Lancet.* Jun 17 1989;1(8651):1397-1398. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2567420>.
  38. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol.* Nov-Dec 2001;15(6):637-646. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738517>.
  39. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* Nov 30 2000;343(22):1608-1614. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>.
  40. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *American journal of epidemiology.* May 15 2001;153(10):961-968. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384952>.
  41. Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, et al. Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? *Sexually transmitted infections.* Dec 2001;77(6):441-443. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714944>.
  42. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Jul-Aug 2001;95(4):424-428. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579889>.
  43. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* May 2006;107(5):1120-1138. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648419>.

## Таблиця 1. Профілактика з метою запобігання першому епізоду опортуністичної хвороби

(остання оновлена редакція від 7 травня 2013 року; останній перегляд від 7 травня 2013 року)

Опортуністична інфекція	Показання	Перша лінія	Альтернативна схема
Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis</i> (PCP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Число CD4 &lt; 200 клітин/мкл (<b>AI</b>) або</li> <li>• Орофарингеальний кандидоз (<b>AII</b>), або</li> <li>• CD4 &lt; 14% (<b>BII</b>), або</li> <li>• СНІД-індикаторні захворювання в анамнезі (<b>BII</b>), або</li> <li>• число CD4 &gt; 200, але &lt; 250 клітин/мкл, якщо моніторинг числа клітин CD4 кожні 3 місяці неможливий (<b>BII</b>)</li> </ul> <p>Примітка: Пацієнти, які отримують піриметамін/сульфадіазин для лікування або пригнічення токсоплазмозу не потребують додаткової профілактики PCP (<b>AII</b>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX<sup>a</sup> 1 подвійна концентрація (DS) п/о на день (<b>AI</b>), або</li> <li>• TMP-SMX<sup>a</sup> 1 одна концентрація (SS) на день (<b>AI</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX<sup>a</sup> 1 DS PO T1W (тричі на тиждень) (<b>BI</b>), або</li> <li>• Дапсон<sup>b</sup> 100 мг п/о на день або 50 мг п/о 2 р/д (<b>BI</b>), або</li> <li>• Дапсон<sup>b</sup> 50 мг п/о на день + (піриметамін 50 мг + лейковорін 25 мг) п/о на тиждень (<b>BI</b>), або</li> <li>• (Дапсон<sup>b</sup> 200 мг + піриметамін 75 мг + лейковорін 25 мг) п/о на тиждень (<b>BI</b>); або</li> <li>• Пентамідин 300 мг через небулайзер Respigard П™ щомісяця (<b>BI</b>), або</li> <li>• Атоваквон 1500 мг п/о на день (<b>BI</b>), or</li> <li>• (Атоваквон 1500 мг + піриметамін 25 мг + лейковорін 10 мг) п/о на день (<b>CIII</b>)</li> </ul>
Енцефаліт, спричинений <i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Токсоплазма IgG-позитивні пацієнти з числом CD4 &lt; 100 клітин/мкл (<b>AII</b>);</li> <li>• Серонегативні пацієнти, які отримують профілактику PCP, не активну щодо токсоплазмозу, повинні пройти повторне серологічне дослідження на токсоплазму, якщо число CD4 знизлося до &lt; 100 клітин/мкл (<b>CIII</b>).</li> </ul> <p>Профілактику слід розпочати у разі появи сероконверсії (<b>AII</b>).</p> <p>Примітка: Усі режими, рекомендовані для первинної профілактики токсоплазмозу, є</p>	<p>TMP-SMX<sup>a</sup> 1 DS п/о на день (<b>AII</b>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX<sup>a</sup> 1 DS п/о T1W (<b>BIII</b>), або</li> <li>• TMP-SMX<sup>a</sup> 1 SS п/о на день (<b>BIII</b>), або</li> <li>• Дапсон<sup>b</sup> 50 мг п/о на день + (піриметамін 50 мг + лейковорін 25 мг) п/о на тиждень (<b>BI</b>), або</li> <li>• (Дапсон<sup>b</sup> 200 мг + піриметамін 75 мг + лейковорін 25 мг) п/о на тиждень (<b>BI</b>); або</li> </ul>

	також ефективними в ролі профілактики РСР.		<ul style="list-style-type: none"> <li>Атоваквон 1500 мг п/о на день <b>(СІІ)</b>; або</li> <li>(Атоваквон 1500 мг + піриметамін 25 мг + лейковорін 10 мг) п/о на день <b>(СІІ)</b></li> </ul>
Інфекція <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ТБ) (тобто, лікування латентної інфекції ТБ [LTBI])	<ul style="list-style-type: none"> <li>(+) скринінговий тест на LTBI<sup>c</sup>, без ознак активного ТБ, і без попереднього лікування активного ТБ або LTBI <b>(АІ)</b>, або</li> <li>Тісний контакт з людиною із заразною формою ТБ, без ознак активного ТБ, незалежно від результатів скринінг-тестів <b>(АІ)</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(INH 300 мг + піридоксин 25 мг) п/о на день x 9 місяців <b>(АІІ)</b>, або</li> <li>INH 900 мг п/о 2 р/т (шляхом DOT) + піридоксин 25 мг п/о на день x 9 місяців <b>(ВІІ)</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рифампіцин 600 мг п/о на день x 4 місяця <b>(ВІІІ)</b>, або</li> <li>Ріфабугін (коригування дози на основі супутньої АРТ)<sup>d</sup> x 4 місяця <b>(ВІІІ)</b>.</li> </ul> <p>Для осіб із ТБ з лікарською стійкістю обирають протитуберкульозні лікарські засоби після консультації з експертами або органами охорони здоров'я <b>(АІІ)</b>.</p>
Дисемінована хвороба <i>Mycobacterium avium complex</i> (МАС)	Число CD4 < 50 клітин/мкл— після виключення активної дисемінованої хвороби МАС на основі клінічної оцінки <b>(АІ)</b> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Азитроміцин 1200 мг п/о один раз на тиждень <b>(АІ)</b>, або</li> <li>Кларитроміцин 500 мг п/о 2 р/д <b>(АІ)</b>, або</li> <li>Азитроміцин 600 мг п/о двічі на тиждень <b>(ВІІІ)</b></li> </ul>	Рифабутин (коригування дози на основі супутньої АРТ) <sup>d</sup> <b>(ВІ)</b> ; виключіть активну форму ТБ перед початком рифабутину
Інфекція, спричинена <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Для осіб, які не отримали жодної пневмококової вакцини, незалежно від числа CD4, а потім: якщо число CD4 ≥ 200 клітин/мкл якщо число CD4 < 200 клітин/мкл	PCV13 0,5 мл в/м x 1 <b>(АІ)</b> . PPV23 0,5 мл в/м через щонайменше 8 тижнів після вакцини PCV13 <b>(АІІ)</b> . PPV23 можна запропонувати щонайменше через 8 тижнів після введення PCV13 <b>(СІІ)</b> або можна почекати, поки число CD4 не збільшиться до > 200 клітин/мкл <b>(ВІІІ)</b> .	PPV23 0,5 мл в/м x 1 <b>(ВІІ)</b>
	Для осіб, які раніше отримали PPV23	Одну дозу PCV13 слід призначати щонайменше через 1 рік після останнього введення PPV23 <b>(АІІ)</b> .	
	<u>Повторна вакцинація</u> У віці 19-64 років і ≥ 5 років з першої дози PPV23 У віці ≥ 65 років, і якщо ≥ 5 років з попередньої дози PPV23	PPV23 0,5 мл в/м x 1 <b>(ВІІІ)</b> PPV23 0,5 мл в/м x 1 <b>(ВІІІ)</b>	



Вірус грипу А і В	Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти (АІІ)	Інактивована вакцина проти грипу щорічно (відповідно до рекомендації для сезону) (АІІ) Жива атенуйована вакцина проти грипу протипоказана у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (АІІ).	
Сифіліс	Для осіб, які перебували у контакті зі статевим партнером з діагнозом первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу в останні 90 днів (АІІ), або (АІІ) Для осіб, які перебували у контакті зі статевим партнером > 90 днів до встановлення діагнозу сифілісу у партнера, якщо результати серологічних досліджень не доступні наразі і можливість для подальшого спостереження є невизначеною	Бензатин пеніцилін G 2,4 млн. одиниць в/м для 1 дози (АІІ)	Для пацієнтів з алергією на пеніцилін: Доксициклін 100 мг п/о 2 р/д протягом 14 днів (ВІІ), або Цефтріаксон 1 г в/м або в/в на день протягом 810 днів (ВІІ), або Азитроміцин 2 г п/о для 1 дози (ВІІ)—не рекомендується для MSM або вагітних жінок (АІІ)
Інфекція <i>Histoplasma capsulatum</i>	Число CD4 $\leq$ 150 клітин/мкл та у групі високого ризику через професійний вплив або проживання у співтоваристві з гіперендемичним рівнем гістоплазмозу (> 10 випадків/100 пацієнто-років) (ВІ)	Ітраконазол 200 мг п/о на день (ВІ)	
Кокцидіомікоз	Нове позитивне серологічне дослідження IgM або IgG у пацієнтів, які живуть у зоні, де ця хвороба є ендемічною, і з числом CD4 < 250 клітин/мкл (ВІІІ)	Флуконазол 400 мг п/о на день (ВІІІ)	
Інфекція, спричинена вірусом вітряної віспи (VZV)	<u>Профілактика до контакту:</u> Пацієнти з <b>числом</b> CD4 $\geq$ 200 клітин/мкл, які не були щеплені, не мають в анамнезі вітряної віспи або оперізувального герпесу або які є серонегативними до VZV (СІІІ)  <b>Примітка:</b> Рутинне серологічне дослідження VZV у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків не рекомендується.  <u>Профілактика після контакту:</u> (АІІ)	<u>Профілактика до контакту:</u> Первинна вакцинація проти вітряної віспи (Варивакс™), 2 дози (0,5 мл SQ кожна), які вводяться з інтервалом 3 місяці (СІІІ). Якщо вакцинація призводить до хвороби через вірус у вакцині, рекомендується лікування ацикловіром (АІІІ). <u>Профілактика після контакту:</u> Вітрянковий імуноглобулін (VariZIG™) 125 міжнародних одиниць на 10 кг (максимум 625 міжнародних одиниць) в/м, який вводять	<u>Профілактика до контакту:</u> VZV-чутливі побутові контакти чутливих ВІЛ-інфікованих осіб необхідно вакцинувати для запобігання потенційній передачі до їхніх ВІЛ-інфікованих контактів (ВІІІ). <u>Альтернативна профілактика до контакту</u>

	Тісний контакт з людиною з вітряною віспою або оперізувальним герпесом; і чутливість (тобто відсутність в анамнезі вакцинації або будь-якого стану або відома серонегативність до VZV)	якнайшвидше і протягом 10 днів після контакту ( <b>AIII</b> ) <b>Примітка:</b> VariZIG можна отримати тільки при лікуванні IND (800-8437477, FFF Enterprises). Особи, які отримують щомісячно високі дози ВВІГ (> 400 мг/кг), ймовірно, будуть захищеними, якщо остання доза ВВІГ була введена < 3 тижнів до контакту.	Ацикловір 800 мг п/о 5 х/день протягом 57 днів ( <b>BIII</b> ), або Валацикловір 1 г п/о ТІД протягом 5-7 днів ( <b>BIII</b> ) Ці альтернативні види лікування не вивчалися у популяції ВІЛ-інфікованих. Якщо використовується противірусна терапія, вакцини проти вітряної віспи не слід вводити щонайменше до 72 годин після введення останньої дози противірусного препарату.
Інфекція, спричинена папілома вірусом людини (ВПЛ)	Жінки у віці 13-26 років ( <b>BIII</b> )	чотирьохвалентна вакцина проти ВПЛ 0,5 мл в/м у місяці 0, 1-2 та 6 ( <b>BIII</b> ), або двовалентна вакцина проти ВПЛ 0,5 мл в/м у місяці 0, 1-2 та 6 ( <b>BIII</b> )	
	Чоловіки у віці 13-26 років ( <b>BIII</b> )	чотирьохвалентна вакцина проти ВПЛ 0,5 мл в/м у місяці 0, 1-2 та 6 ( <b>BIII</b> )	
Інфекція, спричинена вірусом гепатиту А (HAV)	HAV-чутливі пацієнти з хронічною хворобою печінки або особи, які є ін'єкційними наркоманами або MSM ( <b>AII</b> ).	Вакцина проти гепатиту А 1 мл в/м х 2 дози у місяці 0 та 6-12 місяців ( <b>AII</b> ). Імунну відповідь ІgG слід оцінити через 1 місяць після вакцинації; пацієнти без реакції на вакцину повинні пройти повторну вакцинацію, коли число CD4 > 200 клітин/мкл ( <b>BIII</b> ).	Для пацієнтів, чутливих до інфекції, спричиненої як HAV, так і вірусом гепатиту В (HBV) (дивись нижче): Комбінована вакцина проти HAV та HBV (Твінрікс®), 1 мл в/м у вигляді 3-дозової (0, 1 та 6 місяців) або 4-дозової серії (дні 0, 7, 21 до 30 та 12 місяців) ( <b>AII</b> ).
Інфекція, спричинена вірусом гепатиту В virus (HBV)	Пацієнти з хронічним HBV або без імунітету до HBV (тобто, анти-HBs < 10 міжнародних одиниць/мл) ( <b>AII</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вакцина проти HBV в/м (Енджерікс-В 20 мкг/мл або Рекомбівакс HB 10 мкг/мл), у 0, 1, та 6 місяців (<b>AII</b>), або</li> <li>Комбінована вакцина проти HAV та HBV (Твінрікс®), 1</li> </ul>	Деякі експерти рекомендують вакцинувати, використовуючи 40-мкг дози будь-якої вакцини HBV ( <b>CIII</b> ).

	<p>Пацієнти з ізольованою анти-НВс та негативною НВВ ДНК <b>(ВІ)</b></p> <p>Рання вакцинація рекомендується до того, як число CD4 знизиться нижче 350 клітин/мкл <b>(АІІ)</b>. Проте у пацієнтів з низьким <b>числом</b> CD4, вакцинацію не слід відкладати, поки <b>число</b> CD4 не досягне &gt; 350 клітин/мкл, оскільки окремі пацієнти з <b>числом</b> CD4 &lt; 200 клітин/мкл не відповідають на вакцинацію <b>(АІІ)</b>.</p> <p>Загалом, пацієнтів слід вакцинувати, незалежно від <b>числа</b> CD4 клітин <b>(СІІІ)</b>.</p>	<p>мл в/м у вигляді 3-дозової (0, 1 та 6 місяців) або 4-дозової серії (дні 0, 7, 21 до 30 та 12 місяців) <b>(АІІ)</b>.</p> <p>Анти-НВс слід отримати через 1 місяць після завершення серії вакцин. Пацієнти з анти-НВс &lt; 10 міжнародних одиниць/мл через 1 місяць вважаються такими, які не відповідали на вакцинацію <b>(ВІІІ)</b>.</p>	
	<p><i>Пацієнти, які не відповідали на вакцину:</i></p> <p>Анти-НВс &lt; 10 міжнародних одиниць/мл через 1 місяць після серії вакцинації</p> <p>Пацієнтів з низьким числом CD4 під час першої серії вакцинації, окремі фахівці можуть відкладати ревакцинацію до стійкого підвищення числа CD4 завдяки АРТ <b>(СІІІ)</b>.</p>	<p>Повторна вакцинація шляхом другої серії вакцин <b>(ВІІІ)</b></p>	<p>Деякі експерти рекомендують вакцинувати, використовуючи 40-мкг дози будь-якої вакцини НВВ <b>(СІІІ)</b>.</p>
Малярія	<p>Подорож до регіону, де ця хвороба є ендемічною</p>	<p>Рекомендації однакові для ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-неінфікованих пацієнтів. Рекомендації засновуються на регіоні подорожей, ризиках малярії і лікарській чутливості у регіоні. Найновіші рекомендації, засновані на регіоні і лікарській чутливості, можна отримати на сайті: <a href="http://www.cdc.gov/malaria/">http://www.cdc.gov/malaria/</a>.</p>	
Пеніциліоз	<p>Пацієнти з числом CD4 клітин &lt; 100 клітин/мкл, які живуть або перебувають тривалий час у сільських місцевостях на Півночі Таїланду, В'єтнаму або Південного Китаю <b>(ВІ)</b></p>	<p>Ітраконазол 200 мг раз на день <b>(ВІ)</b></p>	<p>Флуконазол 400 мг п/о раз на тиждень <b>(ВІІ)</b></p>

**Скорочення:** анти-НВс = антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В; анти-НВс = антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В; АРТ = антиретровірусна терапія; 2 р/д = двічі на день; 2 р/т = двічі на тиждень; CD4 = клітини CD4 Т-лімфоцити; DOT = терапія під безпосереднім спостереженням; DS = подвійна концентрація; HAV = вірус гепатиту А; НВВ = вірус гепатиту В;

ВПЛ = вірус папіломи людини; IgG = імуноглобулін G; IgM = імуноглобулін M; в/м = внутрішньом'язово; INH = ізоніазид; в/в = внутрішньовенно; ВВІГ = внутрішньовенний імуноглобулін; LTBI = інфекція латентного туберкульозу; MAC = дисемінована хвороба *Mycobacterium avium complex*; PCP = пневмонія, спричинена *Pneumocystis*; PCV13 = 13-валентна пневмококова кон'югована вакцина; п/о = перорально; PPV23 = 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина; SQ = підшкірний; SS = одна концентрація; ТБ = туберкульоз; ТІW = тричі на тиждень; TMP-SMX = триметоприм-сульфаметоксазол; VZV = вірус вітряної віспи

<sup>a</sup> TMP-SMX DS один раз на день також забезпечує захист від токсоплазмозу і багатьох респіраторних бактеріальних інфекцій; нижча доза також, ймовірно, забезпечує захист

<sup>b</sup> У пацієнтів необхідно визначити рівні глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г6ФД) перед введенням дапсону або примахіну. Альтернативний лікарський засіб слід застосовувати у пацієнтів із встановленим дефіцитом Г6ФД.

<sup>c</sup> Скринінгові тести на LTBI включають шкірні проби з туберкуліном (TST) або аналізи, засновані на визначенні рівнів вивільнення інтерферону-гамма (IGRA)

<sup>d</sup> Рекомендації щодо дозування дивиться у [Таблиці 5](#).

### **Градація доказів:**

*Сила рекомендації:*

- A: Сильна рекомендація для заяви
- B: Помірна рекомендація для заяви
- C: Умовна рекомендація для заяви

*Якість доказів для рекомендації:*

- I: Одне або декілька рандомізованих досліджень з клінічними результатами та/або схвалені лабораторні кінцеві точки
- II: Одне або декілька нерандомізованих досліджень з належним дизайном або когортні дослідження на основі спостережень з довгостроковими клінічними результатами
- III: Експертна думка

Якщо відсутні будь-які дані щодо профілактики або лікування ОІ на основі досліджень, проведених серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але існують дані, отримані у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, на основі яких можна приймати достовірні рішення щодо лікування пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, дані будуть оцінені як III, але з рекомендаціями A, B, C, залежно від сили рекомендації.

**Таблиця 2. Лікування СНІД-асоційованих опортуністичних інфекцій (включає рекомендації щодо лікування гострих випадків та вторинної профілактики/ хронічної супресивної/ підтримувальної терапії)**(остання оновлена редакція від 8 липня 2013 року, останній перегляд від 8 липня 2013 року)

Опортуністична інфекція	Перша лінія	Альтернативна терапія	Інші коментарі
<p><b>Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis</i> (PCP)</b></p>	<p>Пацієнтів, у яких розвинулась PCP, не зважаючи на профілактику із застосуванням TMP-SMX, зазвичай можна лікувати стандартними дозами TMP-SMX (<b>ВІІ</b>).</p> <p>Тривалість лікування PCP: 21 день (<b>АІ</b>)</p> <p><u>Уразі PCP помірного або тяжкого ступеня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX: [TMP 15-20 мг та SMX 75-100 мг]/кг/день в/в кожні 6 годин або кожні 8 годин (<b>АІ</b>), можна перейти на п/о після клінічного покращення (<b>АІ</b>)</li> </ul> <p><u>Уразі PCP низького або помірного ступеня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX: [TMP 15-20 мг і SMX 75-100 мг]/кг/день п/о у окремих дозах (<b>АІ</b>), або</li> <li>• TMP-SMX: (160 мг/800 мг або DS) 2 таблетки п/о TID (<b>АІ</b>)</li> </ul> <p><u>Вторинна профілактика, після завершення лікування PCP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX DS: 1 таблетка п/о на день (<b>АІ</b>), або</li> <li>• TMP-SMX (80 мг/400 мг або SS): 1 таблетка п/о на день (<b>АІ</b>)</li> </ul>	<p><u>Уразі PCP помірного або тяжкого ступеня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пентамідин 4 мг/кг в/в на день у вигляді інфузій протягом <math>\geq 60</math> хвилин (<b>АІ</b>); можна зменшити дозу до 3 мг/кг в/в на день через токсичні ефекти (<b>ВІ</b>), або</li> <li>• Примахін 30 мг (основа) п/о щоденно + (кліндаміцин 600 мг кожні 6 годин в/в чи 900 мг в/в кожні 8 годин) або (кліндаміцин 300 мг п/о кожні 6 годин або 450 мг п/о кожні 8 годин) (<b>АІ</b>)</li> </ul> <p><u>Уразі PCP низького або помірного ступеня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дапсон 100 мг п/о на день + TMP 5 мг/кг п/о TID (<b>ВІ</b>), або</li> <li>• Примахін 30 мг (основа) п/о щоденно + (кліндаміцин 300 мг п/о кожні 6 годин або 450 мг п/о кожні 8 годин) (<b>ВІ</b>), або</li> <li>• Атоваквон 750 мг п/о 2 р/д з їжею (<b>ВІ</b>)</li> </ul> <p><u>Вторинна профілактика, після завершення лікування PCP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX DS: 1 таблетка п/о TID (<b>ВІ</b>), або</li> <li>• Дапсон 100 мг п/о на день (<b>ВІ</b>), або</li> <li>• Дапсон 50 мг п/о на день + (піриметамін 50 мг + лейковорін 25 мг) п/о на тиждень (<b>ВІ</b>), або</li> <li>• (Дапсон 200 мг + піриметамін 75 мг + лейковорін 25 мг) п/о на тиждень (<b>ВІ</b>), або</li> </ul>	<p><u>Показання для додаткової терапії кортикостероїдами (<b>АІ</b>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>PaO_2 &lt; 70</math> мм рт.ст. при кімнатній температурі, або</li> <li>• Альвеолярно-артеріальний градієнт по <math>O_2 &gt; 35</math> мм рт.ст.</li> </ul> <p><u>Дози преднізолону (починаючи якнайшвидше і протягом 72 годин після терапії PCP) (<b>АІ</b>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дні 1-5: 40 мг п/о 2 р/д</li> <li>• Дні 6-10: 40 мг п/о на день</li> <li>• Дні 11-21: 20 мг п/о на день</li> </ul> <p>В/в метилпреднізолону можна вводити у вигляді 75% від дози преднізолону. Користь від кортикостероїдів у разі застосування через 72 години після лікування невідома, але окремі лікарі використовують таку терапію уразі PCP помірного або тяжкого ступеня (<b>ВІІІ</b>).</p> <p>Щоразу, коли це можливо, у пацієнтів потрібно визначити рівні глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г6ФД) перед введенням дапсону або примахіну. Альтернативний лікарський засіб слід застосовувати у пацієнтів із встановленим дефіцитом Г6ФД. Пацієнти, які отримують піриметамін/ сульфадіазин для лікування або пригнічення токсоплазмозу</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пентамідин 300 мг через небулайзер Respigard II™ щомісяця <b>(VI)</b>, або</li> <li>• Атоваквон 1500 мг п/о на день <b>(VI)</b>, або</li> <li>• (Атоваквон 1500 мг + піриметамін 25 мг + лейковорін 10 мг) п/о на день <b>(СIII)</b></li> </ul>	<p>не потребують додаткової профілактики РСР<b>(AI)</b>. У разі припинення TMP-SMX через незначну небажану реакцію, слід розглянути можливість після зникнення реакції <b>(AI)</b>. Дозу можна поступово підвищувати (десенсибілізація) <b>(VI)</b>, знижувати, або зменшувати частоту <b>(СIII)</b>. TMP-SMX необхідно остаточно припинити у пацієнтів з можливим або визначеним синдромом Стівенса-Джонсона або токсичним епідермальним некролізом <b>(AI)</b>.</p>
<b>Toxoplasma gondii</b> <b>Енцефаліт</b>	<p><u>Лікування гострої інфекції(AI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Піриметамін 200 мг п/о 1 раз, потім терапія залежно від маси:</li> <li>• Якщо &lt; 60 кг, піриметамін 50 мг п/о раз на день + сульфадіазин 1000 мг п/о кожні 6 годин + лейковорін 10-25 мг п/о один раз на день</li> <li>• If ≥ 60 кг, піриметамін 75 мг п/о раз на день + сульфадіазин 1500 мг п/о кожні 6 годин + лейковорін 10-25 мг п/о один раз на день</li> <li>• Дозу лейковоріну можна підвищити до 50 раз на день або двічі на день.</li> </ul> <p><u>Тривалість терапії при гострому стані:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Щонайменше 6 тижнів <b>(VI)</b>; довша тривалість, якщо клінічна або радіологічна хвороба є обширною або відповідь є неповною через 6 тижнів</li> </ul> <p><u>Підтримувальна терапія при хронічному захворюванні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Піриметамін 25-50 мг п/о на день + сульфадіазин 2000-4000 мг п/о на день (у 2-4 окремих дозах) +</li> </ul>	<p><u>Лікування гострої інфекції</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Піриметамін (лейковорін)* + кліндаміцин 600 мг в/в або п/о кожні 6 годин <b>(AI)</b>, або</li> <li>• TMP-SMX (TMP 5 мг/кг та SMX 25 мг/кг) в/в або п/о 2 р/д<b>(VI)</b>, або</li> <li>• Атоваквон 1500 мг п/о 2 р/д з їжею + піриметамін (лейковорін)* <b>(VI)</b>, або</li> <li>• Атоваквон 1500 мг п/о 2 р/д з їжею + сульфадіазин 1000-1500 мг п/о кожні 6 годин (дозування залежно від ваги, як терапія першої лінії) <b>(VI)</b>, або</li> <li>• Атоваквон 1500 мг п/о 2 р/д з їжею <b>(VI)</b>, або</li> <li>• Піриметамін (лейковорін)* + заитроміцин 900-1200 мг п/о на день <b>(CII)</b></li> </ul> <p><u>Підтримувальна терапія при хронічному захворюванні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кліндаміцин 600 мг п/о кожні 8 годин + (піриметамін 25-50 мг + лейковорін 10-25 мг) п/о на день <b>(VI)</b>, або</li> <li>• TMP-SMX DS 1 таблетка 2 р/д <b>(VI)</b>, або</li> </ul>	<p>Додаткову терапію кортикостероїдами (наприклад, дексаметазон) слід проводити тільки за клінічними показаннями для лікування набряку мозкової тканини (mass effect), пов'язаного з вогнищевими ураженнями або пов'язаного з ним набряку <b>(VII)</b>;слід припинити щойно це стає клінічно можливим. Протисудомні слід вводити пацієнтам із судомою в анамнезі <b>(AIII)</b> і продовжувати протягом лікування гострого стану, але не слід використовувати для профілактики судом <b>(AIII)</b>. Якщо кліндаміцин використовують замість сульфадіазину, додаткову терапію слід додати, щоб запобігти РСР <b>(AI)</b>.</p>

	лейковорін 10-25 мг п/о на день (AI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Атоваквон 750-1500 мг п/о 2 р/д + (піриметамін 25 мг + лейковорін 10 мг) п/о на день (BII), або</li> <li>Атоваквон 750-1500 мг п/о 2 р/д + сульфадіазин 2000-4000 мг п/о на день (у 2-4 окремих дозах [BII]), або</li> <li>Атоваквон 750-1500 мг п/о 2 р/д з їжею (BII)</li> <li>Дози піриметаміну і лейковоріну такі ж, як і для терапії першої лінії.</li> </ul>	
<b>Криптоспоридіоз</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Розпочати або оптимізувати АРТ для відновлення імунної системи до числа CD4 &gt; 100 клітин/мкл (AII), та</li> <li>Агресивна пероральна або в/в регідратація і поповнення втрати електролітів (AIII), та</li> <li>Симптоматичне лікування діареї за допомогою протидіарейних засобів (AIII).</li> </ul>	<p>Доведено, що жодна терапія не є ефективною без АРТ. Можна використовувати ці лікарські засоби, але тільки в комбінації, а не замість АРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Нітазоксанид 500-1000 мг п/о 2 р/д протягом 14 днів (CIII), або</li> <li>Паромоміцин 500 мг п/о QID протягом 14-21 дня (CIII)</li> <li>З оптимізованою АРТ, симптоматичне лікування, регідратація та поповнення електролітів</li> </ul>	Настоянка опію може бути більш ефективною, ніж лоперамід у лікуванні діареї (CIII).
<b>Мікроспоридіоз</b>	<p><u>Для ШК інфекцій, спричинених <i>Enterocytozoon bienuesi</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Розпочати або оптимізувати АРТ для відновлення імунної системи до числа CD4 &gt; 100 клітин/мкл (AII); <i>плюс</i></li> <li>Лікування тяжкого зневоднення, недоїдання і слабкості за допомогою поповнення втрати рідини (AII) і харчових добавок (AIII)</li> </ul> <p>Для кишкових і дисемінованих (не очних) інфекцій, спричинених <i>Microsporidia</i>, крім <i>E. bienuesi</i> і <i>Vittaforma corneae</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Альбендазол 400 мг п/о 2 р/д(AII), продовжувати</li> </ul>	<p><u>Для ШК інфекцій, спричинених <i>E. bienuesi</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фумагілін 60 мг/день (BII) та TNP-470 (синтетичний аналог фумагіліну) (BIII) може бути ефективним, але обидва не доступні в Сполучених Штатах.</li> <li>Нітазоксанид (1000 мг 2 р/д) може мати певний/позитивний ефект, але відповідь може бути мінімальною у пацієнтів з низьким числом CD4 клітин (CIII).</li> </ul> <p><u>Для дисемінованої хвороби, пов'язаної з <i>Trachioleistoohora</i> або <i>Anncaliia</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 400 мг п/о на день + альбендазол 400 мг п/о 2 р/д(CIII)</li> </ul>	Протидіарейні лікарські засоби можна за потреби використовувати для контролю діареї (BIII).

	<p>поки число CD4 не буде &gt; 200 клітин/мкл протягом &gt; 6 місяців після початку АРТ <b>(ВІІ)</b></p> <p>Для очної інфекції:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Місцево очні краплі фунагілін біциклогексил амонію (Фуміділ В): 3 мг/мл у сольовому розчині (фунагілін 70 мкг/мл)—2 краплі кожні 2 години протягом 4 днів, потім 2 краплі QID (досліджене застосування тільки в США) <b>(ВІІ)</b> + альбендазол 400 мг п/о 2 р/д, для лікування систематичної інфекції <b>(ВІІІ)</b></li> <li>• Терапію слід продовжувати, поки не зникнуть очні симптоми, а число CD4 не збільшиться до &gt; 200 клітин/мкл протягом &gt; 6 місяців у відповідь на АРТ <b>(СІІ)</b>.</li> </ul>		
<p><b>Хвороба, спричинена <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ТБ)</b></p>	<p>Після забору зразків для культуральних і молекулярних діагностичних тестів, слід розпочати емпіричне лікування ТБ у пацієнтів з клінічними і рентгенографічними ознаками, що свідчать про ТБ <b>(АІІІ)</b>.</p> <p><i>Рекомендації щодо дозування дивись у Таблиці 3.</i></p> <p><u>Початкова фаза (2 місяця, щоденно, 5-7 разів/тиждень шляхом DOT) (АІ):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INH + [RIF або RFB] + PZA + EMB <b>(АІ)</b>,</li> </ul> <p>Фаза подовження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INH + (RIF або RFB) на день (5-7 разів/тиждень) або TIW <b>(АІІ)</b></li> </ul> <p>Загальна тривалість терапії (Для ТБ з лікарською стійкістю):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легеневий ТБ: 6 місяців <b>(ВІІ)</b></li> <li>• Легеневий ТБ та культуро-позитивний</li> </ul>	<p><b>Лікування ТБ з лікарською стійкістю</b></p> <p><u>Стійкий до INH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (RIF або RFB) + EMB + PZA + (моксифлоксацин або левофлоксацин) протягом 2 місяців <b>(ВІІ)</b>; а потім (RIF або RFB) + EMB + (моксифлоксацин або левофлоксацин) протягом 7 місяців <b>(ВІІ)</b></li> </ul> <p>Стійкий до рифампіцинів +/- інші лікарські засоби:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Режим і тривалість лікування необхідно підбирати індивідуально на основі моделі стійкості, клінічній та мікробіологічній відповідях, і в тісній співпраці з досвідченими фахівцями <b>(АІІІ)</b>.</li> </ul>	<p>Додаткова терапія кортикостероїдами підвищує прогноз виживання уразі ТБ менінгіту та перикардиту <b>(АІ)</b>.</p> <p>Рекомендації щодо лікарських засобів, доз і тривалості дивись у тексті. <b>RIF не рекомендується</b> для пацієнтів, які отримують ІІ ВІЛ через його індукцію метаболізму ІІ <b>(АІІ)</b>.</p> <p>RFB є менш потужним індуктором CYP3A4, ніж RIF, якому надається перевага у пацієнтів, які отримують ІІ.</p> <p>Застосування рифапентину раз на тиждень може призвести до появи стійкості до рифампіцину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і <b>не рекомендується (АІ)</b>.</p> <p>Можливість проведення терапевтичного лікарського моніторингу слід розглянути у пацієнтів, які</p>



	<p>через 2 місяця лікування ТБ: 9 місяців <b>(ВІ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Екстралегеневий ТБ з/інфекція ЦНС: 9-12 місяців <b>(ВІ)</b>;</li> <li>• Екстралегеневий ТБ з/ ураженням кісток або суглобів: від 6 до 9 місяців <b>(ВІ)</b>;</li> <li>• Екстралегеневий ТБ в інших місцях: 6 місяців <b>(ВІ)</b></li> </ul> <p>Загальна тривалість терапії повинна базуватись на кількості отриманих доз, а не на календарному часі</p>		<p>отримують рифампіцин та є взаємодія з АРТ.</p> <p>Парадоксальний СВІС, що не є тяжким, можна лікувати за допомогою НПЗП без зміни у терапії ТБ або ВІЛ <b>(ВІІ)</b>.</p> <p>Уразі тяжкої реакції СВІС, можливе застосування преднізолону з подальшим зниженням дози протягом 4 тижнів, виходячи з клінічних симптомів <b>(ВІІІ)</b>.</p> <p>Наприклад:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У разі застосування RIF: преднізолон 1,5 мг/кг/день протягом 2 тижнів, потім 0,75 мг/кг/день протягом 2 тижнів</li> <li>• У разі застосування RFB: преднізолон 1,0 мг/кг/день протягом 2 тижнів, потім 0,5 мг/кг/день протягом 2 тижнів</li> </ul> <p>Більш поступовий графік звуження протягом декількох місяців може бути необхідний для деяких пацієнтів.</p>
<p><b>Дисемінована хвороба</b> <b><i>Mycobacterium avium complex</i></b> <b>(MAC)</b></p>	<p><u>Щонайменше 2 лікарських засоби в ролі початкової терапії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кларитроміцин 500 мг п/о 2 р/д<b>(АІ)</b> + етамбутол 15 мг/кг п/о на день <b>(АІ)</b>, або</li> <li>• (Азитроміцин 500-600 мг+ етамбутол 15 мг/кг) п/о на день <b>(АІІ)</b>, якщо лікарська взаємодія або непереносимість виключає застосування кларитроміцину</li> </ul> <p><u>Тривалість:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Щонайменше 12 місяців терапії, можна припинити за відсутності ознак і симптомів хвороби MAC і постійного числа (<math>&gt; 6</math> місяців) <math>CD4 &gt; 100</math> клітини/мкл у відповідь на АРТ</li> </ul>	<p>Додавання третього або четвертого лікарського засобу слід розглянути для пацієнтів з вираженою імуносупресією (<b>числа</b> <math>CD4 &lt; 50</math> клітин/мкл), високе мікобактеріальне навантаження (<math>&gt; 2 \log</math> КУО/мл крові) або за відсутності ефективної АРТ <b>(СІІ)</b>.</p> <p>До третіх або четвертих лікарських засобів можуть відноситися:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RFB 300 мг п/о на день коригування дози може бути потрібне на основі лікарської взаємодії <b>(СІ)</b>,</li> <li>• Амікацин 10-15 мг/кг в/в на день <b>(СІІІ)</b> або стрептоміцин 1 г в/в або в/м на день <b>(СІІІ)</b>], або</li> </ul>	<p>Рекомендується визначення чутливості до кларитроміцину і азитроміцину <b>(ВІІІ)</b>.</p> <p>НПЗП можна використовувати у пацієнтів, у яких спостерігаються помірні або тяжкі симптоми, пов'язані з СВІС<b>(С-ІІІ)</b>.</p> <p>Якщо симптоми СВІС зберігаються, можливе короткострокове застосування (4-8 тижнів) системних кортикостероїдів (еквівалент 20-40 мг преднізолону) <b>(СІІ)</b>.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Моксифлоксацин 400 мг п/о на день <b>(СІІ)</b> або левофлоксацин 500 мг п/о на день <b>(СІІ)</b></li> </ul>	
<b>Бактеріальні респіраторні захворювання</b> (з акцентом на пневмонію)	Емпіричну терапію антибіотиками слід розпочати негайно у пацієнтів з клінічними та рентгенологічними ознаками бактеріальної пневмонії. Подані рекомендації містять емпіричне лікування. Режим за потреби слід змінювати після отримання мікробіологічних результатів <b>(ВІІ)</b> .		Фторхінолони слід застосовувати з обережністю пацієнтам, у яких туберкульоз підозрюється, але не лікується. Емпірична монотерапія макролідами зазвичай не рекомендується, через збільшення пневмококової стійкості <b>(ВІІ)</b> . Пацієнти, які отримують макроліди для профілактики МАС, не повинні отримувати монотерапію макролідами для емпіричного лікування бактеріальної пневмонії. Для пацієнтів, які почали в/в терапію антибіотиками, перехід на п/о слід розглядати після клінічного поліпшення і у разі переносимості пероральних лікарських засобів. Хіміопротекція може розглядатися для пацієнтів з частими рецидивами тяжкої бактеріальної пневмонії <b>(С-ІІІ)</b> . Клініцисти повинні бути обережні при використанні антибіотиків для профілактики рецидивів через можливість розвитку лікарської стійкості і токсичність лікарського засобу.
	<u>Емпірична амбулаторна терапія:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>п/о бета-лактам + п/о макролід (азитроміцин або кларитроміцин) <b>(АІІ)</b></li> <li><i>Бета-лактами першої лінії:</i> високі дози амоксициліну або амоксициліну/клавуланату</li> <li><i>Альтернативні бета-лактами:</i> цефподоксим або цефуроксим, або</li> <li><i>Для пацієнтів з алергією на пеніцилін:</i> Левофлоксацин 750 мг п/о раз на день <b>(АІІ)</b> або моксифлоксацин 400 мг п/о раз на день <b>(АІІ)</b></li> </ul> Тривалість: 7-10 днів (мінімум 5 днів). У пацієнтів не має бути лихоманки протягом 48-72 годин, і вони мають бути клінічно стабільними перед припиненням прийому антибіотиків. <u>Емпірична терапія для пацієнтів, яких госпіталізовано не у відділення невідкладної допомоги:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>в/в бета-лактам + макролід (азитроміцин або кларитроміцин) <b>(АІІ)</b></li> </ul>	<u>Емпірична амбулаторна терапія:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>п/о бета-лактам + п/о доксициклін <b>(СІІ)</b></li> <li><i>Бета-лактами першої лінії:</i> високі дози амоксициліну або амоксициліну/клавуланату</li> <li><i>Альтернативні бета-лактами:</i> цефподоксим або цефуроксим</li> </ul> <u>Емпірична терапія для пацієнтів, яких госпіталізовано не у відділення невідкладної допомоги:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>в/в бета-лактам + доксициклін <b>(СІІ)</b></li> </ul> <u>Емпірична терапія для пацієнтів, яких госпіталізовано у відділення невідкладної допомоги:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Для пацієнтів з алергією на пеніцилін:</i> Азтреонам в/в + (левофлоксацин 750 мг в/в раз на день або моксифлоксацин 400 мг в/в раз на день) <b>(ВІІІ)</b></li> </ul> <u>Емпірична терапія для пацієнтів з ризиком розвитку пневмонії Pseudomonas:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>в/в антипневмококовий, антисиньогнійний бета-лактам + аміноглікозид +</li> </ul>	

		азитроміцин (ВІІ), або	
<p><b>Бактеріальні респіраторні захворювання</b> (з акцентом на пневмонію) продовження</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Бета-лактами першої лінії:</i> цефтриаксон, цефотаксим або ампіциліну сульбактам <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для пацієнтів з алергією на пеніцилін: Левофлоксацин 750 мг в/в раз на день (АІІ) або моксифлоксацин 400 мг в/в раз на день (АІІ)</li> </ul> </li> <li>• <u>Емпірична терапія для пацієнтів, яких госпіталізовано у відділення невідкладної допомоги:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в/в бета-лактама + в/в азитроміцин (АІІ) або</li> <li>• в/в бета-лактама + (Левофлоксацин 750 мг в/в раз на день (АІІ) або моксифлоксацин 400 мг в/в раз на день (АІІ))</li> <li>• <i>Бета-лактами першої лінії:</i> цефтриаксон, цефотаксим або ампіциліну сульбактам</li> </ul> </li> <li>• <u>Емпірична терапія для пацієнтів з ризиком розвитку пневмонії <i>Pseudomonas</i>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в/в антипневмококовий, антисиньогнійний бета-лактама + (ципрофлоксацин 400 мг в/в кожні 8-12 годин або левофлоксацин 750 мг в/в раз на день) (ВІІІ)</li> </ul> </li> <li>• <i>Бета-лактами першої лінії:</i> піперациліну-тазобактам, цефепим, імipенем або меропенем</li> <li>• <u>Емпірична терапія для пацієнтів із розвитком стійкості до метициліну</u></li> <li>• Пневмонія, спричинена <i>Staphylococcus aureus</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Додати ванкоміцин в/в або лінезолід (в/в або п/о) до основного режиму (ВІІІ).</li> <li>• Додавання кліндаміцину до ванкоміцину (але не лінезоліду) можна розглядати у разі тяжкої некротичної пневмонії, щоб звести до мінімуму виробництво бактеріальних токсинів (СІІІ).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зазначений вище бета-лактама + аміноглікозид + (левофлоксацин 750 мг в/в раз на день або моксифлоксацин 400 мг в/в раз на день) (ВІІІ), або</li> <li>• Для пацієнтів з алергією на пеніцилін: Замінити бета-лактама азтреонамом (ВІІІ).</li> </ul>	

<p><b>Бактеріальні кишкові інфекції:</b> <i>Емпірична терапія до постановки остаточного діагнозу.</i></p>	<p>Діагностичні зразки випорожнень необхідно отримати до початку емпіричної антибактеріальної терапії.</p> <p>Емпірична терапія антибіотиками призначена пацієнтам із просунутою стадією ВІЛ (число CD4 &lt; 200 клітин/мкл або супутні СНІД-індикаторні захворювання), з клінічно тяжкою діареєю (&gt; 6 випорожнень/день) та/або супроводжувальні лихоманка або озноб.</p> <p><u>Емпірична терапія:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин 500-750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин <b>(АШ)</b></li> </ul> <p>Терапію слід коригувати на основі результатів діагностичного обстеження. Для пацієнтів з хронічною діареєю (&gt; 14 днів) без серйозних клінічних ознак, емпірична терапія антибіотиками не є необхідною, можна відкласти лікування до встановлення діагнозу.</p>	<p>Емпірична терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цефтриаксон 1 г в/в кожні 24 години <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• Цефотаксим 1 г в/в кожні 8 годин <b>(ВШ)</b></li> </ul>	<p>Можливість госпіталізації з в/в антибіотиками слід розглянути у пацієнтів із вираженою нудотою, блювотою, діареєю, порушенням електролітного балансу, ацидозом і нестабільністю артеріального тиску.</p> <p>Пероральна чи в/в регідратація за показаннями <b>(АШ)</b>.</p> <p>Слід уникати застосування протидіарейних лікарських засобів, якщо є побоювання з приводу запальної діареї, зокрема <i>Clostridium-difficile</i>-асоційованої діареї <b>(ВШ)</b>.</p> <p>Якщо немає клінічної відповіді через 5-7 днів, розглянути питання про додатковий культуральний аналіз випорожнень із визначенням чутливості до антибіотиків або альтернативні діагностичні тести (наприклад, аналіз токсинів, молекулярне тестування), альтернативний діагноз або визначення стійкості до антибіотиків.</p>
<p><b>Сальмонельоз</b></p>	<p>Усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів із сальмонельозом слід лікувати через високий ризик розвитку бактеріємії. <b>(АШ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин 500-750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин, у разі чутливості <b>(АШ)</b></li> </ul> <p><u>Тривалість терапії:</u></p> <p><i>Для гастроентериту без бактеріємії:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо число CD4 ≥ 200 клітин/мкл: 7-14 днів <b>(ВШ)</b></li> <li>• Якщо число CD4 &lt; 200 клітин/мкл: 2-6 тижнів <b>(СШ)</b></li> </ul> <p><i>Для гастроентериту з бактеріємією:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо число CD4 ≥ 200 клітин/мкл: 14 днів <b>(АШ)</b>; <b>(ВШ)</b> більша тривалість, якщо бактеріємія зберігається або якщо інфекція ускладнюється (наприклад, за наявності метастатичних вогнищ інфекції) <b>(ВШ)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Левофлоксацин 750 мг (п/о або в/в) кожні 24 години <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• Моксифлоксацин 400 мг (п/о або в/в) кожні 24 години <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• TMP, 160 мг-SMX 800 мг (п/о або в/в) кожні 12 годин <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• Цефтриаксон 1 г в/в кожні 24 години <b>(ВШ)</b>, або</li> </ul>	<p>Пероральна чи в/в регідратація за показаннями <b>(АШ)</b>.</p> <p>Слід уникати застосування протидіарейних лікарських засобів <b>(ВШ)</b>.</p> <p>Роль тривалої вторинної профілактики у пацієнтів із рецидивною бактеріємією, спричиненою <i>Salmonella</i>, не встановлена. Потрібно зважити користь і ризики від довгострокового впливу антибіотиків <b>(С-Ш)</b>.</p> <p>Ефективна АРТ може знизити частоту, тяжкість і повторення інфекцій, спричинених сальмонелою.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо число CD4 &lt; 200 клітин/мкл: 2-6 тижнів <b>(ВШ)</b></li> </ul> <p>Можливість проведення вторинної профілактики слід розглянути у разі, якщо:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти з рецидивним гастроентеритом, спричиненим <i>Salmonella</i>+/- бактеріємія <b>(СШ)</b>, або</li> <li>• Пацієнти з CD4 &lt; 200 клітин/мкл з тяжкою діареєю <b>(СШ)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цефотаксим 1 г в/в кожні 8 годин <b>(ВШ)</b></li> </ul>	
<b>Шигельоз</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин 500-750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин <b>(АШ)</b></li> </ul> <p><u>Тривалість терапії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Гастроентерит</i>: 7-10 днів <b>(АШ)</b></li> <li>• <i>Бактеріємія</i>: ≥ 14 днів <b>(ВШ)</b></li> <li>• <i>Рецидивні інфекції</i>: до 6 тижнів <b>(ВШ)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Левофлоксацин 750 мг (п/о або в/в) кожні 24 години <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• Моксифлоксацин 400 мг (п/о або в/в) кожні 24 години <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• TMP 160 мг-SMX 800 мг(п/о або в/в) кожні 12 годин <b>(ВШ)</b> (Примітка: Інфекції, спричинені <i>Shigella</i>, набуті за межами США, мають високий рівень стійкості до TMP-SMX), або</li> <li>• Азитроміцин 500 мг п/о щодня протягом 5 днів <b>(ВШ)</b> (Примітка: не рекомендується для пацієнтів із бактеріємією <b>[АШ]</b>)</li> </ul>	<p>Терапія призначена як для скорочення тривалості хвороби, так і для запобігання поширенню інфекції <b>(АШ)</b>. Пероральна чи в/в регідратація за показаннями <b>(АШ)</b>. Слід уникати застосування протидіарейних лікарських засобів<b>(ВШ)</b>. Якщо немає клінічної відповіді через 5-7 днів, розглянути питання про додатковий культуральний аналіз випорожнень, альтернативний діагноз або визначення стійкості до антибіотиків. Ефективна АРТ може знизити частоту, тяжкість і повторення інфекцій, спричинених <i>shigella</i>.</p>
<b>Кампілобактеріоз</b>	<p><u>У разі хвороби слабого ступеня і якщо число CD4 &gt; 200 клітин/мкл:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Утриматися від терапії і здійснювати моніторинг <b>(СШ)</b></li> </ul> <p><u>За хвороби слабого або помірного ступеня (у разі чутливості):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин 500-750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• Азитроміцин 500 мг п/о на день <b>(ВШ)</b> (Примітка: Не для пацієнтів з бактеріємією)</li> </ul>	<p><u>У разі хвороби низького або помірного ступеня (у разі чутливості):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Левофлоксацин 750 мг (п/о або в/в) кожні 24 години <b>(ВШ)</b>, або</li> <li>• Моксифлоксацин 400 мг (п/о або в/в) кожні 24 години <b>(ВШ)</b></li> </ul> <p>Додати аміноглікозид до фторхінолонів</p>	<p>Пероральна чи в/в регідратація за показаннями <b>(АШ)</b>. Слід уникати застосування протидіарейних лікарських засобів<b>(ВШ)</b>. Якщо немає клінічної відповіді через 5-7 днів, розглянути питання про додатковий культуральний аналіз випорожнень, альтернативний діагноз або визначення стійкості Спостерігається підвищення рівня стійкості</p>

	<p>Уразі бактеріємії, спричиненої <i>Campylobacter</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин 500-750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин <b>(ВІІ)</b> + аміноглікозид <b>(ВІІ)</b>.</li> </ul> <p><u>Тривалість терапії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Гастроентерит</i>: 7-10 днів <b>(АІІ)</b> (5 днів з азитроміцином)</li> <li>• <i>Бактеріємія</i>: <math>\geq 14</math> днів <b>(ВІІ)</b></li> <li>• <i>Рецидивні інфекції</i>: 2-6 тижнів <b>(ВІІ)</b></li> </ul>	пацієнтам із бактеріємією <b>(ВІІ)</b> .	до фторхінолонів у Сполучених Штатах (22% стійкість у 2009 році). Антимікробну терапію слід змінювати на основі звітів про чутливість. Ефективна АРТ може знизити частоту, тяжкість і повторення інфекцій, спричинених <i>campylobacter</i> .
Бартонельоз	<p><u>Уразі бактеріального ангіоматозу, пеліозного гепатиту, бактеріємії та остеомієліту:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксидиклін 100 мг п/о або в/в кожні 12 годин <b>(АІІ)</b>, або</li> <li>• Еритроміцин 500 мг п/о або в/в кожні 6 годин <b>(АІІ)</b></li> </ul> <p><u>Інфекції ЦНС:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Доксидиклін 100 мг +/- RIF 300 мг) п/о або в/в кожні 12 годин <b>(АІІ)</b></li> </ul> <p><u>Підтверджений ендокардит, спричинений <i>Bartonella</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Доксидиклін 100 мг в/в кожні 12 годин + гентаміцин 1 мг/кг в/в кожні 8 годин) протягом 2 тижнів, потім продовжувати доксидиклін 100 мг в/в або п/о кожні 12 годин <b>(ВІІ)</b></li> </ul> <p><u>Інші тяжкі інфекції:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Доксидиклін 100 мг п/о або в/в +/- RIF 300 мг п/о або в/в) кожні 12 години <b>(ВІІ)</b>, або</li> <li>• (Еритроміцин 500 мг п/о або в/в кожні 6 годин) +/- RIF 300 мг п/о або в/в кожні 12 годин <b>(ВІІ)</b></li> </ul> <p><u>Тривалість терапії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Щонайменше 3 місяця <b>(АІІ)</b></li> </ul>	<p><u>Уразі бактеріального ангіоматозу, пеліозного гепатиту, бактеріємії та остеомієліту:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Азитроміцин 500 мг п/о щоденно <b>(ВІІ)</b></li> <li>• Кларитроміцин 500 мг п/о 2 р/д <b>(ВІІ)</b></li> </ul> <p><u>Підтверджений ендокардит, спричинений <i>Bartonella</i>, але з нирковою недостатністю:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Доксидиклін 100 мг +/- RIF 300 мг п/о або в/в) кожні 12 годин протягом 2 тижнів, потім продовжувати доксидиклін 100 мг в/в або п/о кожні 12 годин <b>(ВІІ)</b></li> </ul>	<p>У разі застосування RIF, слід взяти до уваги можливість значної взаємодії з АРВ лікарськими засобами та іншими лікарськими засобами (рекомендації щодо дозування дивись у <a href="#">Таблиці 5</a>).</p> <p>У разі рецидиву після початкової (&gt; 3 міс.) терапії, рекомендується тривале пригнічення із застосуванням доксидикліну або макролідів до тих пір, поки число CD4 не буде &lt; 200 клітин/мкл <b>(АІІ)</b>.</p>
<b>Сифіліс (Інфекція, спричинена <i>Treponema pallidum</i>)</b>	<p><u>Рання стадія (первинний, вторинний та ранній латентний сифіліс):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бензатин пеніцилін G 2,4 млн. одиниць в/м для 1 дози <b>(АІІ)</b></li> </ul> <p><u>Пізня латентна хвороба (&gt; 1 року або невідомої тривалості, без ознак нейросифілісу):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бензатин пеніцилін G 2,4 млн. одиниць в/м щотижня для 3 доз <b>(АІІ)</b></li> </ul> <p><u>Пізня стадія (третинний серцево-судинний або гумозна хвороба):</u></p>	<p><u>Рання стадія (первинний, вторинний та ранній латентний сифіліс):</u></p> <p><i>Для пацієнтів із алергією на пеніцилін:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксидиклін 100 мг п/о 2 р/д протягом 14 днів <b>(ВІІ)</b>, або</li> <li>• Цефтриаксон 1 г в/м або в/в щоденно протягом 10-14 днів <b>(ВІІ)</b>, або</li> </ul>	<p>Ефективність альтернативних видів лікування без пеніциліну не оцінювали у ВІІ-інфікованих пацієнтів, тож їх слід використовувати тільки за ретельного клінічного і серологічного моніторингу.</p> <p>Комбінація прокаїну пеніциліну і пробенециду не рекомендується для пацієнтів, які страждають</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Бензатин пеніцилін G 2,4 млн. одиниць в/м щотижня для 3 доз <b>(AII)</b> (Примітка: слід виключити нейросифіліс до початку застосування бензатину пеніциліну і отримати консультацію щодо лікування інфекційних захворювань) <u>Нейросифіліс (числі між ними і вушні або очні захворювання):</u></li> <li>Водний кристалічний пеніцилін G 18-24 млн. одиниць на день (вводиться у вигляді 3-4 млн. одиниць в/в кожні 4 години або шляхом безперервної в/в інфузії) протягом 10-14 днів <b>(AII)</b>+/- бензатин пеніцилін G 2,4 млн. одиниць в/м щотижня для 3 доз після завершення в/в терапії <b>(CIII)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Азитроміцин 2 г п/о для 1 дози <b>(BII)</b> (Примітка: азитроміцин не рекомендується для чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками і вагітними жінками <b>(AII)</b>)</li> <li><u>Пізня латентна хвороба (&gt; 1 року або невідомої тривалості, без ознак нейросифілісу):</u></li> <li>Для пацієнтів із алергією на пеніцилін Доксициклін 100 мг п/о 2 р/д протягом 284 днів <b>(BIII)</b></li> <li><u>Нейросифіліс:</u></li> <li>Прокаїн пеніцилін 2,4 млн. одиниць в/м щоденно плюс пробенецид 500 мг п/о QID протягом 10-14 днів <b>(BII)</b>+/- бензатин пеніцилін G 2,4 млн. одиниць в/м щотижня для 3 доз після завершення зазначеного вище лікування <b>(CIII)</b>, або</li> <li>Для пацієнтів із алергією на пеніцилін: Десенсибілізація до пеніциліну є кращим підходом <b>(BIII)</b>; якщо це неможливо, цефтриаксон, 2 г в/в щоденно протягом 10-14 днів <b>(BII)</b></li> </ul>	<p>від алергії на лікарські засоби, що містять сульфаніаміди <b>(AIII)</b>. Реакція Яриша-Герксгеймера – гостра гарячкова реакцією, що супроводжується головним болем і болем у м'язах, яка може відбуватися протягом перших 24 годин після терапії сифілісу.</p> <p>Найчастіше ця реакція спостерігається у пацієнтів з ранньою стадією сифілісу, високими нетрепонемними титрами і попереднім лікуванням пеніциліном.</p>
<p><b>Кандидоз шкіри та слизових оболонок</b></p>	<p><u>Уразі орофарингеального кандидозу; початкові епізоди (протягом 7-14 днів):</u> <i>Пероральна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол 100 мг п/о на день <b>(AI)</b>, або</li> <li><i>Місцева терапія</i></li> </ul>	<p><u>Уразі орофарингеального кандидозу; початкові епізоди (протягом 7-14 днів):</u> <i>Пероральна терапія</i></p>	<p>Хронічні або тривалий прийом азолов може сприяти розвитку резистентності. Вища частота рецидивів за езофагеального кандидозу спостерігається при</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пастилки з клотримазолом, 10 мг п/о 5 разів на день <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Міконазол мукоадгезивні таблетки для повільного розчинення в щічній кишені 50 мг-застосовувати на слизовій поверхні над собачою ямкою один раз на день (не ковтати, жувати або подрібнювати) <b>(ВІ)</b></li> </ul> <p><u>Уразі езофагеального кандидозу (протягом 14-21 дня):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол 100 мг (до 400 мг) п/о або в/в щоденно <b>(АІ)</b>, або</li> <li>• Ітраконазол розчин для перорального застосування 200 мг п/о щоденно <b>(АІ)</b></li> </ul> <p><u>Уразі неускладненого кандидозу статевих органів і вагіни:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пероральний флуконазол 150 мг для 1 дози <b>(АІІ)</b>, або</li> <li>• Місцеві азоли (клотримазол, бутокназол, міконазол, тіокназол або терконазол) протягом 3-7 днів <b>(АІІ)</b></li> </ul> <p><u>Уразі тяжкого або рецидивного кандидозу статевих органів і вагіни:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол 100-200 мг п/о щоденно протягом <math>\geq 7</math> днів <b>(АІІ)</b>, або</li> <li>• Місцевий протигрибковий засіб <math>\geq 7</math> днів <b>(АІІ)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол, розчин для перорального застосування, 200 мг п/о щоденно <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Посаконазол розчин для перорального застосування 400 мг п/о 2 р/д протягом 1 дня, потім 400 мг на день <b>(ВІ)</b></li> </ul> <p><i>Місцева терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ністатин, суспензія, 4-6 мл QID або 1-2 ароматизовані пастилки 4-5 разів на день <b>(ВІІ)</b></li> </ul> <p><u>Уразі езофагеального кандидозу (протягом 14-21 дня):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вориконазол 200 мг п/о або в/в 2 р/д <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Посаконазол 400 мг п/о 2 р/д <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Анідулафунгін 100 мг в/в 1 раз, потім 50 мг в/в щоденно <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Каспофунгін 50 мг в/в щоденно <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Мікафунгін 150 мг в/в щоденно <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Амфотерицин В деоксихолат 0,6 мг/кг в/в щоденно <b>(ВІ)</b>, або</li> <li>• Ліпідний склад амфотерицину В 3-4 мг/кг в/в щоденно <b>(ВІІІ)</b></li> </ul> <p><u>Уразі кандидозу статевих органів і вагіни:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол, розчин для перорального застосування, 200 мг п/о щоденно протягом 3-7 днів <b>(ВІІ)</b></li> </ul>	<p>застосуванні ехінокандинів, ніж при застосуванні флуконазолу.</p> <p>Супресивна терапія, як правило, не рекомендується <b>(ВІІІ)</b>, якщо у пацієнтів немає частих або важких рецидивів.</p> <p>Якщо вирішено використовувати супресивну терапію: <i>Орофарингеальний кандидоз:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол 100 мг п/о на день або ТІW <b>(ВІ)</b></li> <li>• Ітраконазол розчин для перорального застосування 200 мг п/о щоденно <b>(СІ)</b></li> </ul> <p><i>Езофагеальний кандидоз:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол 100-200 мг п/о на день <b>(ВІ)</b></li> <li>• Посаконазол 400 мг п/о 2 р/д <b>(ВІІ)</b></li> </ul> <p><i>Кандидоз статевих органів і вагіни:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол 150 мг п/о раз на тиждень <b>(СІІ)</b></li> </ul>
--	---	---	---



<p><b>Криптококоз</b></p>	<p><u>Криптококовий менінгіт</u>  <i>Індукційна терапія (протягом щонайменше 2 тижнів, з подальшою консолідаційною терапією):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 3-4 мг/кг в/в на день + флуцитозин 25 мг/кг п/о QID <b>(AI)</b> (Примітка: Дозу флуцитозину слід коригувати пацієнтам із порушенням функції нирок.)</li> </ul> <p><i>Консолідаційна терапія (протягом щонайменше 8 тижнів, <b>(AI)</b>, з подальшою підтримувальною терапією):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол 400 мг п/о (або в/в) на день <b>(AI)</b></li> </ul> <p><i>Підтримувальна терапія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол 200 мг п/о на день протягом щонайменше 12 місяців <b>(AI)</b></li> </ul> <p><u>Уразі не-ЦНС, позалегенового криптококозу і дифузної хвороби легенів:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Лікування таке ж, як і для криптококового менінгіту <b>(VIII)</b></li> </ul> <p>Не-ЦНС криптококоз зі слабкими або помірними симптомами та вогнищеві легеневі інфільтрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол 400 мг п/о на день протягом 12 місяців <b>(VIII)</b></li> </ul>	<p><u>Криптококовий менінгіт</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Індукційна терапія (протягом щонайменше 2 тижнів, з подальшою консолідаційною терапією):</i></li> <li>Амфотерицин В деоксихолат 0,7 мг/кг в/в щоденно + флуцитозин 25 мг/кг п/о QID <b>(AI)</b>, або</li> <li>Амфотерицин В ліпідний комплекс 5 мг/кг в/в на день + флуцитозин 25 мг/кг п/о QID <b>(VIII)</b>, або</li> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 3-4 мг/кг в/в на день + флуконазол 800 мг п/о або в/в на день <b>(VIII)</b>, або</li> <li>Амфотерицин В деоксихолат 0,7 мг/кг в/в щоденно + флуконазол 800 мг п/о або в/в на день <b>(VI)</b>, або</li> <li>Флуконазол 800 мг п/о або в/в на день + флуцитозин 25 мг/кг п/о QID <b>(VI)</b>, або</li> <li>флуконазол 1200 мг п/о або в/в на день <b>(CII)</b></li> </ul> <p><i>Консолідаційна терапія (протягом щонайменше 8 тижнів, <b>(AI)</b>, з подальшою підтримувальною терапією):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 200 мг п/о 2 р/д протягом 8 тижнів — менш ефективний, ніж флуконазол <b>(CI)</b></li> </ul>	<p>Додавання флуцитозину до амфотерицину В було пов'язано з більш швидкою стерилізацією спинномозкової рідини і зниженням ризику подальшого рецидиву. У пацієнтів, які отримують флуцитозин, потрібно контролювати або рівні в крові (піковий рівень через 2 години після дози повинен бути 30-80 мкг/мл), або здійснювати ретельний моніторинг аналізів крові щодо розвитку цитопенії. Дозування слід коригувати пацієнтам із нирковою недостатністю <b>(VII)</b>. Тиск відкриття завжди необхідно вимірювати при проведенні люмбальної пункції <b>(AII)</b>. Повторні люмбальні пункції або шунтування СМР мають важливе значення для ефективного лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску <b>(VIII)</b>. Кортикостероїди та манітол є неефективними у зниженні ВЧД і НЕ рекомендуються <b>(VII)</b>. Окремі фахівці рекомендують короткий курс кортикостероїдів для лікування тяжких симптомів СВІС <b>(CIII)</b>.</p>
---------------------------	--	--	--

		<p><i>Підтримувальна терапія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Немає рекомендацій щодо альтернативної терапії</li> </ul>	
<b>Гістоплазмоз</b>	<p><u>Помірно тяжка або тяжка дисемінована хвороба</u>  <i>Індукційна терапія (протягом щонайменше 2 тижнів або до клінічного покращення):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 3-4 мг/кг в/в на день (<b>AI</b>)</li> </ul> <p><i>Підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 200 мг п/о TID протягом 3 днів, потім 200 мг п/о 2 р/д (<b>AII</b>)</li> </ul> <p><u>Менш тяжка дисемінована хвороба</u>  <i>Індукційна та підтримувальна терапія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 200 мг п/о TID протягом 3 днів, потім 200 мг п/о 2 р/д (<b>AII</b>)</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Щонайменше 12 місяців</li> </ul> <p><u>Менінгіт</u>  <i>Індукційна терапія (4-6 тижнів):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 5 мг/кг/день (<b>AIII</b>)</li> </ul> <p><i>Підтримувальна терапія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 200 мг п/о 2 р/д або TID протягом <math>\geq 1</math> року і до зникнення патологічних даних СМР (<b>AII</b>)</li> </ul> <p><u>Тривала супресивна терапія:</u>  <i>Для пацієнтів із тяжкою дисемінованою інфекцією або інфекцією ЦНС (AIII) після завершення щонайменше 12-місячної терапії; а також пацієнтів із рецидивом захворювання, незважаючи на відповідну терапію (BIII):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 200 мг п/о щоденно (<b>AIII</b>)</li> </ul>	<p><u>Помірно тяжка або тяжка дисемінована хвороба</u>  <i>Індукційна терапія (протягом щонайменше 2 тижнів або до клінічного покращення):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Амфотерицин В ліпідний комплекс 3 мг/кг в/в на день (<b>AIII</b>), або</li> <li>Амфотерицин В холестерол сульфат повний 3 мг/кг в/в на день (<b>AIII</b>)</li> </ul> <p><u>Альтернативні варіанти щодо ітраконазолу для підтримувальної терапії або лікування менш тяжкої хвороби:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вориконазол 400 мг п/о 2 р/д протягом 1 дня, потім 200 мг 2 р/д (<b>BIII</b>), або</li> <li>Посаконазол 400 мг п/о 2 р/д (<b>BIII</b>)</li> <li>Флуконазол 800 мг п/о щоденно (<b>CI</b>)</li> </ul> <p><u>Менінгіт:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Немає рекомендацій щодо альтернативної терапії</li> </ul> <p><u>Тривала супресивна терапія:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол 400 мг п/о щоденно (<b>BIII</b>)</li> </ul>	<p>Ітраконазол, посаконазол і вориконазол можуть мати значущі взаємодії з певними АРВ лікарськими засобами. Ці взаємодії є комплексними і можуть бути двонаправленими. Рекомендації щодо дозування дивитись у <a href="#">Таблиці 5</a>.</p> <p>Терапевтичний лікарський моніторинг і корекція дози можуть бути потрібні для забезпечення ефективності триазольного протигрибкового засобу АРВ і зниження токсичних ефектів, пов'язаних із концентрацією. Випадкові концентрації в сироватці крові ітраконазолу + гідроітраконазолу повинні бути <math>&gt; 1</math> мкг/мл.</p> <p>Клінічний досвід застосування вориконазолу або посаконазолу при лікуванні гістоплазмозу обмежений.</p> <p>Гострий легеневий гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із числом лімфоцитів CD4 <math>&gt; 300</math> клітин/мкл слід лікувати як у пацієнтів без імунодефіциту (<b>AIII</b>).</p>
<b>Кокцидіомікоз</b>	<p><u>Клінічно легкі інфекції (наприклад, вогнищева пневмонія):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол 400 мг п/о на день (<b>VI</b>), або</li> <li>Ітраконазол 200 мг п/о 2 р/д (<b>VI</b>)</li> </ul> <p><u>Тяжка не менінгеальна інфекція (Дифузна легенева інфекція або</u></p>	<p><u>Легкі інфекції (вогнищева пневмонія)</u>  <i>Для пацієнтів, які не відповіли на терапію на флуконазол або ітраконазол:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Посаконазол 200 мг п/о 2 р/д (<b>VI</b>), або</li> </ul>	<p>У окремих пацієнти з менінгітом може розвинути гідроцефалія і вони можуть потребувати шунтування СМР.</p> <p>Терапія повинна тривати невизначений термін для пацієнтів з дифузними легневими або</p>

	<p>тяжко хворі пацієнти з екстраторакальними, дисемінованими хворобами):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Амфотерицин В деоксихолат 0,7-1,0 мг/кг в/в на день (АІІ)</li> <li>• Ліпідний склад амфотерицину В 4-6 мг/кг в/в на день (АІІ)</li> <li>• Тривалість терапії: продовжувати до клінічного поліпшення, потім перейти на азоли (ВІІІ)</li> </ul> <p><u>Менінгеальні інфекції:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол 400-800 мг в/в або п/о на день (АІІ)</li> </ul> <p><u>Хронічна супресивна терапія:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол 400 мг п/о на день (АІІ), або</li> <li>• Ітраконазол 200 мг п/о 2 р/д(АІІ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вориконазол 200 мг п/о 2 р/д (ВІІІ)</li> </ul> <p><u>Тяжка не менінгеальна інфекція</u> (Дифузна легенева інфекція або тяжко хворі пацієнти з екстраторакальними, дисемінованими хворобами):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Окремі спеціалісти додають триазол (флуконазол або ітраконазол, перевагу ітраконазолу віддають при лікуванні захворювання кісток) 400 мг на день до терапії амфотерицином В, продовжувати терапію триазолом після припинення терапії амфотерицину В (ВІІІ).</li> </ul> <p><u>Менінгеальні інфекції:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол 200 мг п/о 3 р/д протягом 3 днів, потім 200 мг п/о 2 р/д (ВІІ), або</li> <li>• Посаконазол 200 мг п/о 2 р/д (ВІІІ), або</li> <li>• Вориконазол 200-400 мг п/о 2 р/д (ВІІІ), або</li> <li>• Інtrateкальний амфотерицин В деоксихолат, у разі неефективності триазольних протигрибкових лікарських засобів (АІІ)</li> </ul> <p><u>Хронічна супресивна терапія:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Посаконазол 200 мг п/о 2 р/д (ВІІ), або</li> <li>• Вориконазол 200 мг п/о 2 р/д (ВІІІ)</li> </ul>	<p>дисемінованими хворобами, тому що рецидив може спостерігатися у 25%-33% ВІІ-негативних пацієнтів. Це також може відбуватися у ВІІІ-інфікованих пацієнтів з кількістю CD4 &gt; 250 клітин/ мкл (ВІІІ). Терапія повинна тривати протягом усього життя у пацієнтів з менінгеальними інфекціями, оскільки відбувається рецидив у 80% ВІІІ-інфікованих пацієнтів після припинення терапії триазольними засобами (АІІ). Ітраконазол, посаконазол і вориконазол можуть мати значущі взаємодії з певними АРВ лікарськими засобами. Ці взаємодії є комплексними і можуть бути двонаправленими. Рекомендації щодо дозування дивись у Таблиці 5. Терапевтичний лікарський моніторинг і корекція дози можуть бути необхідні для забезпечення ефективності триазольного протигрибкового засобу АРВ і зниження токсичних ефектів, пов'язаних із концентрацією. Інtrateкальний амфотерицин В слід призначати тільки після консультації з фахівцем, і вводити працівником, який має досвід у цьому.</p>
--	---	---	--

<p><b>Аспергіллез, агресивний</b></p>	<p><u>Терапія першої лінії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вориконазол 6 мг/кг в/в кожні 12 годин протягом 1 дня, потім 4 мг/кг в/в кожні 12 годин, а потім вориконазол 200 мг п/о кожні 12 годин після клінічного покращення <b>(AI)</b></li> </ul> <p><u>Тривалість терапії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Поки число CD4 не буде &gt; 200 клітин/мкл, із зникненням симптомів хвороби <b>(VIII)</b></li> </ul>	<p><u>Альтернативна терапія:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпідний склад амфотерицину В 5 мг/кг в/в на день <b>(AI)</b>, або</li> <li>Амфотерицин В деоксихолат 1 мг/кг в/в на день <b>(AI)</b>, або</li> <li>Каспофунгін 70 мг в/в 1 раз, потім 50 мг в/в на день <b>(VIII)</b>, або</li> <li>Мікафунгін 100-150 мг в/в на день <b>(VIII)</b>, або</li> <li>Анідулафунгін 200 мг в/в 1 раз, потім 100 мг в/в на день <b>(VIII)</b>, або</li> <li>Посаконазол 200 мг п/о QID, згодом після покращення стану 400 мг п/о 2 р/д <b>(VII)</b></li> </ul>	<p>Можливі значущі фармакокінетичні взаємодії між окремими АРВ-засобами і вориконазолом; їх слід використовувати обережно в таких ситуаціях. Розглянути можливість здійснення терапевтичного лікарського моніторингу і коригування дози у разі потреби.</p>
<p><b>Хвороба, спричинена цитомегаловірусом (ЦМВ)</b></p>	<p><u>ЦМВ ретиніт</u></p> <p><u>Індукційна терапія:</u></p> <p><i>У разі уражень, що можуть призвести до негайної втрати зору (поруч із зоровим нервом або центральної ямки):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Інтравітреальні ін'єкції ганцикловіру (2 мг) або фоскарнету (2,4 мг) протягом 1-4 дози у період 7-10 днів, щоб швидше досягти високої внутрішньоочної концентрації <b>(AIII)</b>;</li> <li>Плюс один з зазначених видів системної терапії першої лінії чи альтернативної терапії:</li> </ul> <p><u>Системна індукційна терапія першої лінії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валганцикловір 900 мг п/о 2 р/д протягом 14-21 дня <b>(AI)</b></li> </ul> <p><u>У разі периферичних уражень:</u> Застосовувати один із зазначених видів системної терапії першої лінії чи альтернативної терапії</p> <p><u>Хронічна підтримувальна терапія (вторинна профілактика):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валганцикловір 900 мг п/о на день <b>(AI)</b></li> </ul>	<p><u>ЦМВ ретиніт</u></p> <p><u>Альтернативна системна індукційна терапія:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловір 5 мг/кг в/в кожні 12 годин протягом 14-21 дня <b>(AI)</b>, або</li> <li>Фоскарнет 90 мг/кг в/в кожні 12 годин або 60 мг/кг в/в кожні 8 годин протягом 14-21 дня <b>(AI)</b>, або</li> <li>Цидофовір 5 мг/кг/тиждень в/в протягом 2 тижнів; сольова гідратація до і після терапії пробенецидом, 2 г п/о за 3 години до дози, потім по 1 г п/о через 2 години і 8 годин після дози (усього 4 г) <b>(VI)</b>. (Примітка: Цей режим слід уникати пацієнтам із алергією на</li> </ul>	<p>Вибір терапії ЦМВ-ретиніту необхідно здійснювати для кожного окремого пацієнта, залежно від місця розташування і тяжкості уражень, рівня імунітету та інших факторів (наприклад, супутні лікарські засоби і здатність дотримуватись лікування) <b>(AIII)</b>.</p> <p>Внутрішньочний імплантат ганцикловіру, який є ефективним для лікування ЦМВ ретиніту, більше не доступний. У разі ретиніту, що може призвести до втрати зору, можна застосувати інтравітреальні ін'єкції ганцикловіру або фоскарнету для швидшого досягнення вищої очної концентрації.</p> <p>Вибір хронічної підтримувальної терапії (спосіб введення і вибір лікарських засобів) необхідно робити, порадившись із</p>

	<p><u>ЦМВ езофагіт або коліт:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловір 5 мг/кг в/в кожні 12 годин; можна перейти на валганцикловір 900 мг п/о кожні 12 годин після того, як пацієнт зможе переносити пероральну терапію <b>(ВІ)</b></li> <li>Тривалість: 21-42 дні або до зникнення симптомів <b>(СІІ)</b></li> <li>Зазвичай немає потреби у <i>підтримувальній</i> терапії, але її застосування можливе після рецидивів <b>(ВІІ)</b>.</li> </ul> <p><u>Добре описана, гістологічно підтверджена ЦМВ-пневмонія:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Досвід лікування ЦМВ пневмоніту у пацієнтів з ВІЛ обмежений. Застосування в/в ганцикловіру або в/в фоскарнету є доцільним (дози такі ж, як і при ЦМВ-ретиніті) <b>(СІІІ)</b>.</li> <li>Оптимальну тривалість терапії і роль перорального валганцикловіру не було встановлено.</li> </ul> <p><u>ЦМВ неврологічне захворювання</u></p> <p><b>Примітка: Лікування слід розпочати негайно.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловір 5 мг/кг в/в кожні 12 годин + (фоскарнет 90 мг/кг в/в кожні 12 годин або 60 в/в кожні 8 годин) для стабілізації захворювання</li> </ul>	<p>сірковмісні лікарські засоби через перехресну гіперчутливість до пробенециду.)</p> <p><u>Хронічна підтримувальна терапія (вторинна профілактика):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловір 5 мг/кг в/в 5-7 разів на тиждень <b>(АІ)</b>, або</li> <li>Фоскарнет 90-120 мг/кг в/в один раз на день <b>(АІ)</b>, або</li> <li>Цидофовір 5 мг/кг в/в раз на два тижні з сольовою гідратацією і пробенецидом, як описано вище <b>(ВІ)</b></li> </ul> <p><u>ЦМВ езофагіт або коліт:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фоскарнет 90 мг/кг в/в кожні 12 годин або 60 мг/кг в/в кожні 8 годин <b>(ВІ)</b> у пацієнтів з токсичними ефектами, що обмежують лікування ганцикловіром або із стійкістю до ганцикловіру, або</li> <li>Валганцикловір 900 мг п/о кожні 12 годин при легшій хворобі і у разі переносимості п/о терапії <b>(ВІІ)</b>, або</li> <li>У легких випадках, якщо АРТ можна розпочати негайно розглядають можливість призупинення терапії ЦМВ <b>(СІІІ)</b>.</li> <li>Тривалість: 21-42 дні або до зникнення симптомів <b>(СІІ)</b></li> </ul>	<p>офтальмологом.</p> <p>Міркування повинні включати анатомічне розташування ураження сітківки, зір у другому оці, імунологічний та вірусологічний статус пацієнта і відповідь на АРТ. Пацієнти з ЦМВ ретинітом, які припиняють підтримувальну терапію, повинні проходити регулярні обстеження очей - оптимально кожні 3 місяці-для раннього вияву рецидиву імунного реконвалесцентного увеїту (ІRU), а потім щорічно після відновлення імунної системи <b>(АІІІ)</b>. ІRU може розвиватися в умовах відновлення імунітету.</p> <p>Лікування ІRU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Періодичний кортикостероїд або короткі курси системного стероїду <b>(ВІІІ)</b>.</li> </ul> <p>Початкова терапія у пацієнтів із ЦМВ-ретинітом, езофагітом, колітом і пневмонією повинна включати початок або оптимізацію АРТ <b>(ВІІІ)</b>.</p>
--	---	---	--

<p><b>Хвороба, спричинена цитомегаловірусом (ЦМВ), продовження</b></p>	<p>і максимально підвищити відповідь, продовжуватись до симптоматичного покращення і зникнення неврологічних симптомів (СІІ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимальну тривалість терапії і роль перорального валганцикловіру не було встановлено.</li> </ul>		
<p><b>Хвороба, спричинена вірусом простого герпесу (HSV)</b></p>	<p><u>Оролабіальні виразки (протягом 5-10 днів):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валацикловір 1 г п/о 2 р/д (АІІ), або</li> <li>• Фамцикловір 500 мг п/о 2 р/д(АІІ), або</li> <li>• Ацикловір 400 мг п/о 3 р/д (АІІ)</li> </ul> <p><u>Початковий або рецидивний генітальний HSV (протягом 5-14 днів):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валацикловір 1 г п/о 2 р/д (АІ), або</li> <li>• Фамцикловір 500 мг п/о 2 р/д(АІ), або</li> <li>• Ацикловір 400 мг п/о ТІД (АІ)</li> </ul> <p><u>Тяжкий HSV, що вражає шкіру і слизові оболонки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Початкова терапія ацикловіром 5 мг/кг в/в кожні 8 годин (АІІ)</li> <li>• Після регресії виразок, перейти на п/о терапію, як зазначено вище. Продовжувати до повного загоєння виразок.</li> </ul> <p><u>Хронічна супресивна терапія</u> <i>Для пацієнтів із тяжкими рецидивами генітального герпесу (АІ) або пацієнтам, які хочуть звести до мінімуму частоту рецидивів (АІ):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валацикловір 500 мг п/о 2 р/д(АІ)</li> <li>• Фамцикловір 500 мг п/о 2 р/д(АІ)</li> <li>• Ацикловір 400 мг п/о 2 р/д (АІ)</li> <li>• Продовжувати невизначений час, незважаючи на число клітин CD4.</li> </ul>	<p><u>Уразі ацикловір-резистентного HSV</u> <i>Терапія першої лінії:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фоскарнет 80-120 мг/кг/день в/в у 2-3 окремих дозах до отримання клінічної відповіді (АІ)</li> </ul> <p><i>Альтернативна терапія (СІІ):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в/в цидофовір (дозування, як у випадку ЦМВ ретиніту), або</li> <li>• Місцевий тріфлулідін, або</li> <li>• Місцевий цидофовір, або</li> <li>• Місцевий імквімод</li> </ul> <p><u>Тривалість терапії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21-28 днів або довше</li> </ul>	<p>Пацієнтів із інфекціями, спричиненими HSV, можна лікувати за допомогою епізодичної терапії при симптоматичних ураженнях або шляхом щоденної супресивної терапії для запобігання рецидивам.</p> <p>Комерційні лікарські форми <b>тріфлулідіну</b> і цидофовіру для місцевого застосування не доступні.</p> <p>Приготування лікарських засобів для місцевого застосування: за індивідуальним рецептом можна приготувати, використовуючи <b>тріфлулідін</b>, офтальмологічний розчин і в/в форму цидофовіру.</p>
<p><b>Хвороба, спричинена вірусом вітряної віспи (VZV)</b></p>	<p><u>Первинна інфекція вітряної віспи (Вітрянка)</u> <i>Неускладнені випадки (протягом 5-7 днів):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валацикловір 1 г п/о ТІД (АІІ), або</li> </ul>	<p><u>Первинна інфекція вітряної віспи (Вітрянка)</u> <i>Неускладнені випадки (протягом 5-7 днів):</i></p>	<p>При лікуванні ретиніту, спричиненого VZV, – консультація з офтальмологом із досвідом лікування</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фамцикловір 500 мг п/о TID <b>(AII)</b></li> </ul> <p><i>Тяжкі або ускладнені випадки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацикловір 10-15 мг/кг в/в кожні 8 годин протягом 7-10 днів <b>(AIII)</b></li> <li>• Можна перейти на пероральний валацикловір, фамцикловір або ацикловір після припинення лихоманки за відсутності ознак ураження внутрішніх органів <b>(BIII)</b>.</li> </ul> <p><u>Оперізувальний герпес (оперізувальний лишай)</u></p> <p><i>Гостра локалізована дерматома:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Протягом 7-10 днів; розглянути можливість більш тривалої терапії, якщо виразки повільно гояться</li> <li>• Валацикловір 1 г п/о TID <b>(AII)</b>, або</li> <li>• Фамцикловір 500 мг TID <b>(AII)</b></li> </ul> <p><i>Значне ураження шкіри або внутрішніх органів:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацикловір 10-15 мг/кг в/в кожні 8 годин до ознак клінічного покращення <b>(AII)</b></li> <li>• Можна перейти на п/о терапію (валацикловір, фамцикловір або ацикловір) після клінічного покращення (тобто, за відсутності утворення нових бульбашок або поліпшення ознак і симптомів вісцерального VZV), і завершити 10-14-денний курс <b>(BIII)</b>.</li> </ul> <p><u>Прогресивний зовнішній некроз сітківки (PORN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Ганцикловір 5 мг/кг +/- фоскарнет 90 мг/кг) в/в кожні 12 годин + (ганцикловір 2 мг/0,05 мл +/- фоскарнет 1,2 мг/0,05 мл) інтравітреальна ін'єкція 2 р/т <b>(AIII)</b></li> <li>• Розпочати або оптимізувати АРТ <b>(AIII)</b></li> </ul> <p><u>Гострий ретинальний некроз (ARN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Ацикловір 10-15 мг/кг в/в кожні 8 годин) + (ганцикловір 2 мг/ 0,05 мл інтравітреальна ін'єкція 2 р/т X 1-2 дози) протягом 10-14 днів, а потім</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацикловір 800 мг п/о 5 разів/день <b>(BII)</b></li> </ul> <p><u>Оперізувальний герпес (оперізувальний лишай)</u></p> <p><i>Гостра локалізована дерматома:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Протягом 7-10 днів; розглянути можливість більш тривалої терапії, якщо виразки повільно гояться</li> <li>• Ацикловір 800 мг п/о 5 разів/день <b>(BII)</b></li> </ul>	<p>ретиніту, спричиненого VZV, наполегливо рекомендується <b>(AIII)</b>. Тривалість терапії для ретиніту, спричиненого VZV, невизначена. Її слід визначати індивідуально на основі клінічних, вірусологічних та імунологічних реакцій і офтальмологічних відповідей. Оптимізація АРТ рекомендується для серйозних і тяжких у лікуванні інфекцій VZV (наприклад, ретиніт, енцефаліт) <b>(AIII)</b>.</p>
--	--	--	--

	валацикловір 1 г п/о TID протягом 6 тижнів (AIII)		
<b>Хвороби, спричинені HHV-8 (Саркома Капоші [СК], первинна випітна лімфома [ПВЛ], багаточислинна епітеліома хвороба Кастлемана [MCD])</b>	<p>Слабка або помірна СК (стадія АСТГ 10):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Розпочати або оптимізувати АРТ (AII)</li> </ul> <p>Пізня стадія СК [стадія АСТГ T1, включаючи дисеміновану СК шкіри (AI) або внутрішніх органів (BIII)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хіміотерапія (згідно з консультацією з онкологом) + АРТ</li> </ul> <p>Первинна випітна лімфома:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хіміотерапія (згідно з консультацією з онкологом) + АРТ (AI)</li> <li>п/о валганцикловір або в/в ганцикловір можна використовувати в ролі додаткової терапії (CIII).</li> </ul> <p>MCD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валганцикловір 900 мг п/о 2 р/д протягом 3 тижнів (CII), або</li> <li>Ганцикловір 5 мг/кг в/в кожні 12 годин протягом 3 тижнів (CII), або</li> <li>Валганцикловір 900 мг п/о 2 р/д + зидовудин 600 мг п/о кожні 6 годин протягом 721 дня (CII)</li> </ul>	<p>MCD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рітуксімаб (375 мг/м<sup>2</sup> щотижнево протягом 4-8 тижнів) може бути альтернативою або використовуватися як допоміжна терапія до протівірусної терапії (CII).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У пацієнтів, які отримували <b>рітуксімаб</b> для лікування MCD, може виникнути подальше загострення або виникнення СК</li> </ul>
<b>Хвороба, спричинена вірусом папіломи людини (ВПЛ)</b>	<p><b>Лікування гострих кондилом (генітальні бородавки)</b></p> <p>Терапія, що здійснюється пацієнтами, у разі неускладнених зовнішніх бородавок, які можуть бути легко ідентифіковані пацієнтами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Подофілотоксин (наприклад, подофілокс 0,5% розчин або 0,5% гель): Наносити на ураження 2 р/д протягом 3 послідовних днів, потім 4 дні без терапії, повторювати щотижня до 4 циклів, поки не зникнуть видимі ураження (BIII), або</li> <li>Іміквімод 5% крем: Наносити на ураження перед сном і видаляти вранці, протягом 3 непослідовних ночей щотижня, терміном до 16 тижнів, поки не зникнуть видимі ураження. Після</li> </ul>	<p>Терапія, що здійснюється медпрацівником у разі складних чи багатоцентричних ушкоджень, або недоступних для пацієнта</p> <p><i>Прикладна терапія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Кріотерапія (рідкий азот або кріозонд): Застосовувати, поки кожна виразка не буде повністю заморожена. Повторювати кожні 1-2 тижні протягом до 4</li> </ul>	<p>ВПЛ-інфіковані пацієнти можуть мати більші чи численніші бородавки, а також можуть не реагувати на терапію гострих кондилом, порівняно з пацієнтами без ВПЛ.</p> <p>Місцевий цидофовір здійснює вплив на генітальні бородавки, але лікарський засіб не є комерційно доступним (CIII).</p> <p>Введення інтерферону-альфа в ураження, як правило, не рекомендується через високу вартість, складність введення і можливість системних побічних ефектів (CIII).</p>



<p>кожної процедури необхідно митися з милом і водою через 6-10 годин після застосування <b>(ВІ)</b>, або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синекатехіни 15% мазь: Наносити на уражені ділянки ТІД протягом до 16 тижнів, поки бородавки повністю не зникнуть і не будуть видимі <b>(ВІІ)</b>.</li> </ul>	<p>тижнів, поки не зникнуть видимі ураження <b>(ВІІІ)</b>. Окремі медпрацівники дають ураженням повністю розтанути, а потім заморожують вдруге під час кожного сеансу <b>(ВІІІ)</b>, або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Припікання трихлороцтовою кислотою або біхлороцтовою кислотою: 80%-90% водний розчин, наносити тільки на бородавку, дають висохнути, поки не утвориться білий наліт. Повторюють щотижня терміном до 6 тижнів, поки не зникнуть видимі ураження <b>(ВІІІ)</b>, або</li> <li>• Хірургічне видалення <b>(ВІІІ)</b> або лазерна хірургія <b>(СІІІ)</b> у разі зовнішніх або анальних бородавок, або</li> <li>• Подофілінова смола 10%-25% в настоянці бензоїну: Наносити на всі ураження (до 10 см<sup>2</sup>), потім змити через декілька годин, повторювати щотижня</li> </ul>	<p>Частота рецидивів гострих кондилом є високою, незважаючи на лікування ВІІІ-інфікованих пацієнтів. Немає консенсусу щодо лікування бородавок порожнини рота. Багато методів лікування аногенітальних бородавок не можна використовувати на слизовій оболонці порожнини рота. Хірургічне втручання є найбільш поширеним засобом для лікування бородавок порожнини рота, які заважають функціонуванню або з естетичних причин.</p>
--	---	--

		терміном до 6 тижнів, поки не зникнуть видимі ураження ( <b>СШ</b> ).	
<b>Хвороба, спричинена вірусом гепатиту В (HBV)</b>	<p>АРТ рекомендується всім ВІЛ/НВВ-ко-інфікованим пацієнтів, незалежно від числа CD4 (<b>АII</b>).</p> <p>Схема АРТ повинна включати 2 лікарських засоби, які активні щодо НВВ і ВІЛ, як-от [тенофовір 300 мг + емтрицитабін 200 мг (ламівудин 300 мг)] п/о один раз на день (+ додатковий лікарський засіб(-оби) для лікування ВІЛ) (<b>АIII</b>).</p> <p><u>Тривалість:</u> Продовжувати лікування невизначений термін (<b>СШ</b>)</p>	<p>Для пацієнтів, які відмовляються або не в змоззі приймати АРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити стадію хвороби, спричинену НВВ, і необхідність застосування лікування проти НВВ. За відсутності показань для лікування інфекції НВВ, продовжувати моніторинг і зробити повторну оцінку згодом.</li> </ul> <p>[Лікування НВВ призначене для пацієнтів із активною хворобою печінки, підвищеними рівнями АЛТ і ДНК НВВ &gt; 2000 міжнародних одиниць/мл або вираженим фіброзом печінки. (<b>AI</b>), або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пегінтерферон альфа-2а 180 мкг підшкірно щотижня протягом 48 тижнів (<b>СШ</b>), або</li> </ul> <p>Пегінтерферон альфа 2b 1,5 мкг/кг підшкірно раз на тиждень протягом 48 тижнів (<b>СШ</b>)</p> <p>Якщо тенофовір не можна використовувати як частину терапії ВІЛ/НВВ (через наявне або високий ризик порушення функції нирок):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Використовуйте повністю супресивну схему АРТ з ентекавіром</li> </ul>	<p>Адефовір, емтрицитабін, ентекавір, ламівудин, телбівудин або тенофовір не слід використовувати для лікування інфекції НВВ у пацієнтів, які не отримують комбіновану АРТ (<b>АII</b>).</p> <p>Перехресну резистентність до емтрицитабіну або телбівудіну слід передбачати у пацієнтів з підозрюваною або доведеною стійкістю до ламівудіну.</p> <p>При зміні схеми АРТ продовжують застосування лікарських засобів з анти-НВВ активністю через ризик СВІС(<b>АIII</b>).</p> <p>У разі припинення анти-НВВ терапії і раптового розвитку загострення, терапію слід відновити, тому що вона може потенційно бути рятівною(<b>АIII</b>).</p>

		(коригування дози відповідно до функції нирок)	
<b>Хвороба, спричинена вірусом гепатиту С (HCV)</b>	<p><b>Гостра інфекція HCV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Слід запропонувати лікування (AI). Через високий рівень спонтанного зникнення, окремі експерти рекомендують спостереження протягом 3-6 місяців перед початком терапії, особливо у пацієнтів із генотипом IL28B C/C.</li> <li>(ПегІФН альфа-2а 180 мкг або ПегІФН альфа-2b 1,5 мкг/кг) підшкірно щотижня + RBV п/о (доза відповідно до генотипу HCV—дивись нижче) (AI)</li> <li>Тривалість терапії: 24-48 тижнів</li> </ul> <p><b>Хронічна інфекція HCV</b></p> <p><b>Генотип 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(ПегІФН альфа-2а 180 мкг або ПегІФН альфа-2b 1,5 мкг/кг) підшкірно щотижня (AI)</li> </ul> <p>+ RBV п/о (дозування на основі ваги) (AI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 75 кг: 600 мг кожного ранку і 400 мг кожного вечора;</li> <li>≥75 кг: 600 мг кожного ранку і 600 мг кожного вечора</li> </ul> <p>+/- ВОС або TVR (на основі АРТ—дивись наступний стовпчик) (BIII)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Загальна тривалість терапії: 48 тижнів (AI)</li> </ul> <p><b>Генотип 2, 3, 4, 5 або 6 (AI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(ПегІФН альфа-2а 180 мкг або ПегІФН альфа-2b 1,5 мкг/кг) підшкірно щотижня + RBV 400 мг п/о 2 р/д</li> <li>Тривалість терапії: 48 тижнів (AI)</li> <li>Окремі експерти рекомендують 24-тижневу терапію пацієнтам із відсутністю РНК- HCV при визначенні через 4 тижні лікування, особливо у пацієнтів зі значними побічними явищами (CIII).</li> </ul>	<p><b>У пацієнтів, яким RBV протипоказаний (Пацієнти з незмінною, раніше наявною анемією або з гемоглобінопатією):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ПегІФН альфа-2а 180 мкг підшкірно щотижня (AI), або</li> <li>ПегІФН альфа-2b 1,5 мкг/кг підшкірно щотижня (AI)</li> </ul> <p><b>У пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трансплантація печінки, якщо це можливо (CIII)</li> </ul> <p>Рекомендації щодо застосування ВОС або TVR у пацієнтів, інфікованих генотипом 1 HCV 1; відповідно до застосування АРТ</p> <p><b>Відсутність АРТ або отримання (RAL + 2 NRTI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ВОС 800 мг п/о TID (кожні 7-9 годин), починаючи через 4 тижні Пег ІФН/RBV і продовжувати ще додаткові 44 тижні, або</li> <li>TVR 750 мг п/о TID (кожні 7-9 годин) протягом 12 тижнів (з ПегІФН/ RBV), потім продовжувати ПегІФН /RBV (без TVR) протягом усього 48 тижнів)</li> </ul> <p><b>ATV/r + 2 NRTI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TVR (+ПегІФН /RBV, доза і тривалість, як зазначено вище)</li> </ul> <p><b>EFV + 2 NRTI</b></p>	<p>Лікування HCV загалом не рекомендується у пацієнтів з числом CD4 &lt; 200 клітин/мкл (CIII). ddI + RBV можуть призвести до збільшення мітохондріальної токсичності; одночасне застосування протипоказано (AI). Застосування ZDV з RBV +/- ИП HCV може призвести до посилення анемії; одночасного застосування слід уникати (AI).</p> <p>Лікування HCV не рекомендується пацієнтам з печінковою недостатністю. Трансплантація печінки, якщо це можливо, повинна бути первинним засобом лікування (CIII). ІФН у високих дозах спричиняє аборт, а RBV є тератогенним. Лікування HCV не рекомендується у вагітних жінок або жінок, які не хочуть застосовувати протизаплідні засоби (AIII). ВОС і TVR не рекомендуються для інфекцій, спричинених не-генотипом 1 HCV. ВОС і TVR не слід застосовувати без RBV через високу ймовірність вірусологічної невдачі (AI).</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR 1125 мг п/о ТІД протягом 12 тижнів (+ПегІФН /RBV, як зазначено вище)</li> </ul> <p><i>Отриманні інших режимів АРТ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відкласти лікування HCV (особливо у пацієнтів з відсутнім чи мінімальним фіброзом) <b>(ВІІ)</b>, або</li> <li>• Використовувати ПегІФН/RBV без ІІІ HCV (у пацієнтів з гарним прогнозом, наприклад, з генотимом ІL28В С/С або низьким рівнем РНК HCV (&lt; 400000 міжнародних одиниць/мл), або</li> <li>• Якщо це можливо, на основі історії АРТ та вивчення генотипу ВІІ, змінити АРТ на одну з допустимих схем, моніторинг, щонайменше, 4 тижні щодо сприйнятності та ефективності, перед початком терапії HCV, або</li> <li>• Для пацієнтів з історією комплексної АРТ терапії (наприклад, множинна резистентність чи токсичні ефекти, пов'язані з лікарськими засобами проти ВІІ), отримати консультацію спеціаліста щодо оптимальної стратегії для</li> </ul>	
--	--	--	--

		лікування, як ВІЛ, так і HCV (AIII). У деяких випадках, TVR може бути кращим через коротку тривалість терапії.	
<b>Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (PML) (інфекції, спричинені вірусом JC)</b>	Відсутня специфічна противірусна терапія інфекцій, спричинених вірусом JC. Основним терапевтичним підходом є зупинення імуносупресії, спричиненої ВІЛ. негайно розпочати АРТ терапію пацієнтам, які раніше не отримували АРТ (AII). Оптимізувати АРТ пацієнтам, у яких розвинулась АРТ у фазі ВІЛ-вірусемії на АРТ (AIII)	Жодної.	Кортикостероїди можна використати для PML-СВІС, що характеризується контрастним посиленням, набряком або mass effect, а також із клінічним погіршенням (BIII) (див текст для подальшого обговорення).
<b>Малярія</b>	Оскільки малярія, спричинена <i>Plasmodium falciparum</i> , може прогресувати протягом лічених годин зі слабких симптомів до субфебрильної температури або до тяжкої хвороби та смерті, усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з підтвердженою або підозрюваною інфекцією <i>P. falciparum</i> необхідно госпіталізувати для проведення оцінки, початку лікування і спостереження (AIII). Рекомендації щодо лікування для ВІЛ-інфікованих пацієнтів такі ж, що й для пацієнтів без ВІЛ (AIII). Вибір терапії залежить від ступеня паразитемії, виду <i>Plasmodium</i> , клінічного статусу пацієнта, регіону інфекції та ймовірної чутливості інфікованих видів до лікарських засобів, дані можна знайти на <a href="http://www.cdc.gov/malaria">http://www.cdc.gov/malaria</a> .	При низькій підозрі на малярію, лікування від малярії не слід розпочинати до тих пір, поки діагноз не підтвердиться	Для отримання рекомендацій щодо лікування у певних регіонах, клінічні лікарі можуть звернутися до сайту: <a href="http://www.cdc.gov/malaria/">http://www.cdc.gov/malaria/</a> чи подзвонити на гарячу лінію з питань малярії Центру з контролю та профілактики захворювань: (770) 488-7788: М-Ф 8 АМ-4:30 РМ ЕТ, або (770) 488-7100 у неробочі години
<b>Лейшманіоз внутрішніх органів</b>	Для початкової інфекції: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 2-4 мг/кг в/в на день (AII), або</li> <li>Ліпосомальний амфотерицин В переривчатий графік (наприклад, 4 мг/кг у дні 1-5, 10, 17, 24, 31, 38) (AII)</li> <li>Для досягнення загальної дози 20-60 мг/кг (AII)</li> </ul> <u>Хронічна підтримувальна терапія (вторинна профілактика): особливо</u>	Для початкової інфекції: <ul style="list-style-type: none"> <li>Інша ліпідна лікарська форма амфотерицину В, доза і схема, як і при терапії першої лінії, або</li> <li>Амфотерицин В деоксихолат 0,5-1,0 мг/кг в/в на день для отримання</li> </ul>	АРТ слід розпочати або оптимізувати (AIII). Інформацію про натрію стібоглоконат можна отримати, звернувшись до служби лікарських засобів Центру з контролю та профілактики захворювань за номером телефону: (404) 639-3670 або <a href="mailto:drugservice@cdc.gov">drugservice@cdc.gov</a> .

	<p><u>у пацієнтів з числом CD4 &lt; 200 клітин/мкл:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 4 мг/кг кожні 2-4 тижні <b>(АІ)</b>, або</li> </ul> <p>Амфотерицин В ліпідний комплекс <b>(АІ)</b> 3 мг/кг кожен 21 день <b>(АІ)</b></p>	<p>загальної дози 1,5-2,0 г <b>(ВІ)</b>, або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Натрію стібоглюконат (п'ятивалентна сурма) <b>(ВІ)</b> 20 мг/кг в/в або в/м на день протягом 28 днів.</li> </ul> <p><i>Інший варіант:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Мілтефозин 100 мг п/о на день протягом 4 тижнів (доступний в США як досліджуваний лікарський засіб) <b>(СІІ)</b></li> </ul> <p><u>Хронічна підтримувальна терапія (вторинна профілактика):</u> Натрію стібоглюконат 20 mg/kg 20 мг/кг в/в або в/м кожні 4 тижні <b>(ВІ)</b></p>	
<b>Лейшманіоз шкіри</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 2-4 мг/кг в/в на день протягом 10 днів <b>(ВІІ)</b>, або</li> <li>Ліпосомальний амфотерицин В переривчатий графік (наприклад, 4 мг/кг у дні 1-5, 10, 17, 24, 31, 38) Для досягнення загальної дози 20-60 мг/кг <b>(ВІІ)</b>, або</li> <li>Натрію стібоглюконат 20 мг/кг в/в або в/м на день протягом 3-4 тижнів <b>(ВІІ)</b></li> </ul> <p><u>Хронічна підтримувальна терапія:</u> Може бути призначена пацієнтам із ослабленим імунітетом з множинними рецидивами <b>(СІІ)</b></p>	<p><u>Можливі варіанти лікування включають:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральний мілтефозин (можна отримати як досліджуваний лікарський засіб), або</li> <li>Місцевий паромоміцин, або</li> <li>Введення натрію стібоглюконату в ураження, або</li> </ul> <p>Місцеве лікування теплом Відсутні дані про будь-який із цих лікарських засобів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів; вибір і ефективність залежить від виду <i>Leishmania</i>.</p>	Відсутні.
<b>Хвороба Шагаса (американський тріпаносомоз)</b>	<p><u>Для гострої, ранньої хронічної, і знову активованої хвороби:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бензнідазол 5-8 мг/кг/день п/о у 2 окремих дозах протягом 30-60 днів <b>(ВІІ)</b> (комерційно недоступний в США; зверніться до служби лікарських засобів Центру з</li> </ul>	<p><u>Для гострої, ранньої хронічної, і знову активованої хвороби:</u> Ніфуртімокс 8-10 мг/кг/день п/о протягом 90-120 днів <b>(СІІ)</b> (комерційно</p>	Лікування є ефективним у зниженні паразитемії і профілактики клінічних симптомів або уповільнення прогресування захворювання. Воно неефективне у досягненні

	контролю та профілактики захворювань за адресою <a href="mailto:drugservice@cdc.gov">drugservice@cdc.gov</a> чи за номером телефону (404) 639-3670, або центру з надзвичайних ситуацій CDC за номером телефону (770) 488-7100)	недоступний в США; зверніться до служби лікарських засобів Центру з контролю та профілактики захворювань за адресою <a href="mailto:drugservice@cdc.gov">drugservice@cdc.gov</a> чи за номером телефону (404) 639-3670, або центру з надзвичайних ситуацій CDC за номером телефону: (770) 488-7100)	паразитологічного лікування. Тривалість терапії не вивчалася у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Розпочати або оптимізувати АРТ у пацієнтів, що проходять лікування хвороби Шагаса, щойно вони стануть клінічно стабільними (АІІ).
<b>Пеніцильоз, спричинений <i>marneffei</i></b>	<p><u>У разі гострої інфекції у тяжкохворих пацієнтів:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В 3-5 мг/кг/день в/в протягом 2 тижнів, потім ітраконазол 200 мг п/о 2 р/д протягом 10 тижнів (АІІ), з подальшою хронічною <u>підтримувальною</u> терапією (як зазначено нижче)</li> </ul> <p><u>У разі хвороби легкого ступеня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 200 мг п/о 2 р/д протягом 8 тижнів (ВІІ); з подальшою хронічною <u>підтримувальною</u> терапією (як зазначено нижче)</li> </ul> <p><u>Хронічна підтримувальна терапія (вторинна профілактика):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 200 мг п/о на день (АІ)</li> </ul>	<p><u>У разі гострої інфекції у тяжкохворих пацієнтів:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вориконазол 6 мг/кг в/в кожні 12 годин протягом 1 дня, потім 4 мг/кг в/в кожні 12 годин щонайменше протягом 3 днів, потім 200 мг п/о 2 р/д протягом максимум 12 тижнів (ВІІ), з подальшою підтримувальною терапією</li> </ul> <p><u>У разі хвороби легкого ступеня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вориконазол 400 мг п/о 2 р/д протягом 1 дня, потім 200 мг 2 р/д протягом максимум 12 тижнів (ВІІ), з подальшою хронічною <u>підтримувальною</u> терапією</li> </ul>	<p>АРТ слід розпочинати одночасно з лікуванням пеніцильозу для поліпшення результатів лікування (СІІ). Ітраконазол, і вориконазол можуть мати значні взаємодії з певними АРВ лікарськими засобами. Ці взаємодії є комплексними і можуть бути двонаправленими. Дивись рекомендації щодо лікування у <a href="#">Таблиці 5</a>. Терапевтичний лікарський моніторинг і коригування дози можуть бути необхідні для забезпечення ефективності триазольного протигрибкового лікарського засобу АРВ і зниження токсичності, пов'язаної з його концентрацією.</p>
<b>Ізоспороз</b>	<p><u>У разі гострої інфекції:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TMP-SMX (160 мг/800 мг) п/о (або в/в) QID протягом 10 днів (АІІ), або</li> <li>TMP-SMX (160 мг/800 мг) п/о (або в/в) 2 р/д протягом 7-10 днів (ВІ)</li> </ul>	<p><u>У разі гострої інфекції:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Піриметамін 50-75 мг п/о на день + лейковорін 10-25 мг п/о на день (ВІІ), або</li> </ul>	<p>Відновлення рівня рідини і електролітів у пацієнтів із зневодненням (АІІ). Харчові добавки для виснажених хворих (АІІ). Відновлення імунітету на тлі АРТ може призвести до</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Можна розпочати з дозування 2 р/д спочатку і збільшувати добову дозу та/ або тривалість (до 3-4 тижнів), якщо симптоми погіршуються або зберігаються <b>(ВІІ)</b></li> <li>• в/в терапію можна використовувати пацієнтам із можливою або описаною мальабсорбцією .</li> </ul> <p><u>Хронічна підтримувальна терапія (вторинна профілактика):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У пацієнтів з числом CD4 &lt; 200/мкл, TMP-SMX (160 мг/800 мг) п/о TIW <b>(AI)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин 500 мг п/о 2 р/д протягом 7 днів <b>(CI)</b> в ролі альтернативи другої лінії</li> </ul> <p><u>Хронічна підтримувальна терапія (вторинна профілактика):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX (160 мг/800 мг) п/о на день або (320 мг/1600 мг) TIW <b>(ВІІ)</b></li> <li>• Піриметамін 25 мг п/о на день + лейковорін 5-10 мг п/о на день <b>(ВІІ)</b></li> <li>• Ципрофлоксацин 500 мг TIW <b>(CI)</b> в ролі альтернативи другої лінії</li> </ul>	<p>зменшення рецидивів <b>(AIII)</b>.</p>
--	--	--	---

**Скорочення:** АКГГ = Група з клінічних досліджень СНІДу; АРТ = антиретровірусна терапія; АРВ = антиретровірусна; АТВ/г = атазанавір, підсилений ритонавіром; 2 р/д = двічі на день; 2 р/т = двічі на тиждень; ВОС = боцепревір; CD4 = CD4 Т-лімфоцити клітин; CDC = Центр з контролю і профілактики захворювань; КУО = колонієутворювальні одиниці; ЦНС = центральна нервова система; СМР = спинномозкова рідина; СУР3А4 = цитохром Р450 3А4; ddI = диданозин; DOT = терапія під безпосереднім спостереженням; DS = подвійна концентрація; EFV = ефавіренц; ЕМВ = етамбутол; г = грам; Г6ФД = глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; ШКТ = шлунково-кишковий тракт; ВЧТ = внутрішньочерепний тиск; ІСУ = інтенсивна терапія; в/м = внутрішньом'язово; ІND = досліджуваний новий лікарський засіб; ІNH = ізоніазид; СВІС = запальний синдром відновлення імунітету; в/в = внутрішньовенний; LP = спинномозкова пункція; мг = міліграм; мм рт.ст. = міліметрів ртутного стовпа; ННІЗТ = нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; НІЗТ = нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; НПЗП = нестероїдні протизапальні препарати; ПегІФН = пегілірований інтерферон; ІП = інгібітор протеази; п/о = пероральний; PORN = прогресивний зовнішній некроз сітківки; PZA = піразинамід; QAM = щоранку; QID = чотири рази на день; Q (N) H = кожні «N» години; QPm = щовечора; RBV = рибавірин; RFB = ріфабутін; RIF = рифампіцин; SQ = підшкірний; SS = одна концентрація; TID = тричі на день, TIW = тричі на тиждень; TVR = телапревір; TMP-SMX = триметоприм-сульфаметоксазол; ZDV = зидовудин

### Градація доказів:

*Сила рекомендації:*

- A: Сильна рекомендація для заяви
- B: Помірна рекомендація для заяви
- C: Умовна рекомендація для заяви

*Якість доказів для рекомендації:*

- I: Одне або декілька рандомізованих досліджень з клінічними результатами та/або схвалені лабораторні кінцеві точки
- II: Одне або декілька нерандомізованих досліджень із належним дизайном або когортні дослідження на основі спостережень з довгостроковими клінічними результатами



### III: Експертна думка

Якщо немає жодних даних щодо профілактики або лікування ОІ на основі досліджень, проведених серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але є дані, отримані у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, на основі яких можна приймати достовірні рішення щодо лікування пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, за якістю дані будуть оцінені як III, але з рекомендаціями А, В, С, залежно від сили рекомендації.

ПРОЕКТ

**Таблиця 3. Рекомендовані дози лікарських засобів першої лінії для лікування туберкульозу у дорослих і підлітків (Остання оновлена редакція 7 травня 2013 року; остання перевірена редакція 7 травня 2013 року)**

Лікарський засіб	Щоденно	3х/тиждень
<b>Ізоніазид</b>	5 мг/кг (звичайна доза 300 мг)	15 мг/кг (звичайна доза 900 мг)
<b>Рифампіцин</b> Примітка: Рифампіцин не рекомендується пацієнтам, які отримують ІІ ВІЛ, ETR, RPV або EVG/COBI/TDF/FTC	10 мг/кг (звичайна доза 600 мг)	10 мг/кг (звичайна доза 600 мг)
<b>Ріфабутін</b> Без ІІ ВІЛ, EFV, RPV або EVG/COBI/TDF/FTC	5 мг/кг (звичайна доза 300 мг)	5 мг/кг (звичайна доза 300 мг)
з ІІ ВІЛ	150 мг <sup>a</sup>	300 мг <sup>a</sup>
з EFV	450-600 мг	450-600 мг
з EVG/COBI/TDF/FTC	150 мг <sup>b</sup>	150 мг <sup>b</sup>
<b>Піразинамід</b> (дозування на основі маси) 40-55 кг	1000 мг (18,2-25,0 мг/кг)	1500 мг (27,3-37,5 мг/кг)
56-75 кг	1500 мг (20,0-26,8 мг/кг)	2500 мг (33,3-44,6 мг/кг)
76-90 кг	2000 мг (22,2-26,3 мг/кг)	3000 мг (33,3-39,5 мг/кг)
> 90 кг	2000 мг <sup>c</sup>	3000 мг <sup>c</sup>
<b>Етамбутол</b> (дозування на основі маси) 40-55 кг	800 мг (14,5-20,0 мг/кг)	1200 мг (21,8-30,0 мг/кг)
56-75 кг	1200 мг (16,0-21,4 мг/кг)	2000 мг (26,7-35,7 мг/кг)
76-90 кг	1600 мг (17,8-21,1 мг/кг)	2400 мг (26,7-31,6 мг/кг)
> 90 кг	1600 мг <sup>c</sup>	2400 мг <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Набуту стійкість до рифаміцину було зареєстровано у пацієнтів із неналежними рівнями ріфабутіну при дозуванні 150 мг двічі на тиждень разом з ІІ, посиленням ритонавіром. Може виникнути потреба у терапевтичному лікарському моніторингу, коли **ріфабутін** використовується з ІІ, посиленням ритонавіром, і, відповідно, у корекції дози.

<sup>b</sup>Уникайте одночасного застосування EVG/COBI/TDF/FTC з **ріфабутіном**, якщо це можливо. У разі одночасного застосування, може виникнути потреба у терапевтичному лікарському моніторингу і, відповідно, у корекції дози.

<sup>c</sup>Слід здійснювати моніторинг терапевтичної відповіді і розглянути можливість проведення терапевтичного лікарського моніторингу для забезпечення адекватної дози пацієнтам, які важать > 90 кг.

**Скорочення:** COBI= кобіцистат; EFV = ефавіренц; EVG = елвітегравір; FTC = емтрицитабін; MVC = мававірок; ННІЗТ = нунуклеозидних інгібітор зворотної транскриптази; ІІ = інгібітор протеази; TDF = тенофовір дизопроксил фумарат

**Таблиця 4. Показання до припинення та поновлення профілактики опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків (Остання оновлена редакція 8 липня 2013 року; остання перевірена редакція 8 липня 2013 року)**

Опортуністична інфекція	Показання для припинення первинної профілактики	Показання для відновлення первинної профілактики	Показання для припинення вторинної профілактики/хронічна підтримувальна терапія	Показання для відновлення вторинної профілактики/хронічна підтримувальна терапія
<b>Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis</i></b>	Число CD4 підвищилось з < 200 до > 200 клітин/мкл протягом > 3 місяців у відповідь на АРТ (AI)	Число CD4 < 200 клітин/мм <sup>3</sup> (AIII)	Число CD4 підвищилось з < 200 до > 200 клітин/мкл протягом > 3 місяців у відповідь на АРТ (BII) Якщо РСР була діагностована, коли число CD4 було > 200 клітин/мкл, продовжувати профілактику протягом життя, незважаючи на підвищення числа CD4 у відповідь на АРТ (BIII).	Число CD4 < 200 клітин/мкл (AIII), або Якщо рецидив РСР відбувся при числі CD4 > 200 клітин/мкл, профілактику слід продовжувати протягом життя (CIII).
<b>Енцефаліт, спричинений <i>Toxoplasma gondii</i></b>	Число CD4 підвищилось до > 200 клітин/мкл протягом > 3 місяців у відповідь на АРТ (AI)	Число CD4 < 100 до 200 клітин/мкл (AIII)	Успішно завершена початкова терапія, відсутні ознаки і симптоми ТЕ, і число CD4 > 200 клітин/мкл протягом > 6 місяців у відповідь на АРТ (BI).	Число CD4 < 200 клітин/мкл (AIII)
<b>Мікроспоридіоз</b>	Не застосовується	Не застосовується	Без ознак і симптомів не очного (BIII) або очного (CIII) мікроспоридіозу і число CD4 > 200 клітин/мкл протягом > 6 місяців у відповідь на АРТ.	Без рекомендацій
<b>Дисемінована хвороба <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)</b>	Число CD4 підвищилось до > 100 клітин/мкл протягом > 3 місяців у відповідь на АРТ (AI)	Число CD4 < 50 клітин/мкл (AIII)	Якщо виконані такі критерії (AI): • Завершено ≥ 12 місяців терапії, <i>i</i> • Без ознак і симптомів хвороби MAC, <i>i</i> • Збереження (> 6 місяців) числа на рівні CD4 > 100 клітин/мкл у відповідь на АРТ.	Число CD4 < 100 клітин/мкл (AIII)
<b>Сальмонельоз</b>	Не застосовується	Не застосовується	Зникнення інфекції, спричиненої <i>Salmonella</i> , після відповіді на АРТ зі стабільною вірусною супресією та числа CD4 > 200 клітин/мкл (CII)	Без рекомендацій
<b>Бартонельоз</b>	Не застосовується	Не застосовується	Лікування щонайменше 3-4 місяці, <i>i</i>	Без рекомендацій

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Число CD4 &gt; 200 клітин/мкл ≥ 6 місяців (СШ)</li> <li>Окремі фахівці лише припиняють лікування, якщо титри <i>Bartonella</i> знизилися у чотири рази (СШ).</li> </ul>	
<b>Кандидоз слизової оболонки</b>	Не застосовується	Не застосовується	У разі застосування, доцільно припинити, коли <b>число</b> CD4 > 200 клітин/мкл (АШ).	Без рекомендацій
<b>Криптококовий менінгіт</b>	Не застосовується	Не застосовується	<p>Якщо виконані такі критерії (ВІ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Завершена первинна (індукційна та консолідаційна) терапія, <i>та</i></li> <li>Підтримувальна терапія протягом щонайменше 1 року, <i>та</i></li> <li>Залишається безсимптома криптококова інфекція, <i>та</i></li> <li><b>Число</b> CD4 ≥ 100 клітин/мкл протягом &gt; 3 місяців, з пригніченою РНК ВІЛ у плазмі у відповідь на АРТ</li> </ul>	<b>Число</b> CD4 < 100 клітин/мкл (АШ)
<b>Інфекція, спричинена <i>Histoplasma capsulatum</i></b>	Число CD4 > 150 клітин/мкл протягом 6 місяців на АРТ (ВІІ)	У пацієнтів із високим ризиком зараження гістоплазмозом, відновлення при <b>числі</b> CD4 < 150 клітин/мкл (СШ)	<p>Якщо виконані такі критерії (АІ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Прийом ітраконазолу протягом &gt; 1 року, <i>та</i></li> <li>Негативні грибові культури у крові, <i>та</i></li> <li><b>Число</b> CD4 &gt; 150 клітин/мкл протягом ≥ 6 місяців у відповідь на АРТ, <i>та</i></li> <li>Сироватковий <i>Histoplasma antigen</i> &lt; 2 нг/мл</li> </ul>	<b>Число</b> CD4 < 150 клітин/мм <sup>3</sup> (ВІІ)
<b>Кокцидіомікоз</b>	<b>Число</b> CD4 > 250 клітин/мкл протягом ≥ 6 місяців (СШ)	Відновлення при <b>числі</b> CD4 < 250 клітин/мкл (ВІІ)	<p>Тільки для пацієнтів з вогнищевою пневмонією, спричиненою кокцидіомікозом (АІ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Клінічна відповідь на протигрибкову терапію ≥ 12 місяців, з <b>числом</b> CD4 &gt; 250 клітин/мм<sup>3</sup>, і які отримують ефективну АРТ.</li> <li>Слід продовжувати моніторинг щодо рецидивів з серією рентгенографії грудної клітки і серологією кокцидіомікозу.</li> </ul> <p>У пацієнтів із дифузною легеневою (ВІІ),</p>	Без рекомендацій

			дисемінованою не менінгеальною (ВІІІ) або менінгеальною хворобами (АІІ):	
Ретиніт, спричинений цитомегаловірусом	Не застосовується	Не застосовується	<ul style="list-style-type: none"> <li>Супресивну терапію слід продовжувати невизначений термін, навіть при підвищенні числа CD4 на АРТ.</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Лікування ЦМВ протягом від &gt; 3 до 6 місяців; з числом CD4 &gt; 100 клітин/мкл протягом від &gt; 3 до 6 місяців у відповідь на АРТ (АІІ)</li> <li>Терапію слід припинити тільки після консультації з офтальмологом, враховуючи анатомічне розташування вогнищ, зір в другому оці і можливість регулярного офтальмологічного контролю.</li> <li>Регулярне (тобто кожні 3 місяці) подальше офтальмологічне спостереження рекомендується для раннього вияву рецидиву імунного реконвалесцентного увеїту, а потім щорічно після відновлення імунної системи (АІІІ).</li> </ul>	Число CD4 < 100 клітин/мкл (АІІІ)
Інфекція, спричинена <i>Penicillium marneffe</i>	Число CD4 > 100 клітин/мкл протягом > 6 місяців у відповідь на АРТ (ВІІ)	Число CD4 < 100 клітин/мкл (ВІІІ)	Число CD4 > 100 клітин/мкл ≥ 6 місяців у відповідь на АРТ (ВІІ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Число CD4 &lt; 100 клітин/мкл (АІІІ), або</li> <li>Якщо пеніцильоз повторюється при числі CD4 &gt; 100 клітин/мкл (СІІІ)</li> </ul>
Лейшманіоз внутрішніх органів (і, можливо, лейшманіоз шкіри у пацієнтів з імунодефіцитом з кількома рецидивами)	Не застосовується	Не застосовується	Немає єдиної думки щодо того, коли слід зупинити вторинну профілактику. Окремі дослідники припускають, що терапію можна припинити, якщо число CD4 збільшується до > 200-350 клітин/мкл протягом 3-6 місяців у відповідь на АРТ, однак інші вважають, що	Без рекомендацій

			терапію слід продовжувати невизначений час.	
Інфекція, спричинена <i>Isospora belli</i>	Не застосовується	Не застосовується	Стабільне підвищення числа CD4 до > 200 клітин/мкл протягом > 6 місяців у відповідь на АРТ і без ознак інфекції <i>I. Belli</i> (ВІІІ)	Без рекомендацій

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; CD4 = CD4 Т-лімфоцити клітин; ЦМВ = цитомегаловірус; MAC = *Mycobacterium avium* complex; РСР = пневмонія, спричинена *Pneumocystis*; ТЕ = енцефаліт, спричинений *Toxoplasma*

### Градація доказів:

*Сила рекомендації:*

- А: Сильна рекомендація для заяви
- В: Помірна рекомендація для заяви
- С: Умовна рекомендація для заяви

*Якість доказів для рекомендації:*

- I: Одне або декілька рандомізованих досліджень із клінічними результатами та/або схвалені лабораторні кінцеві точки
- II: Одне або декілька нерандомізованих досліджень із належним дизайном або когортні дослідження на основі спостережень з довгостроковими клінічними результатами
- III: Експертна думка

Якщо немає жодних даних щодо профілактики або лікування ОІ на основі досліджень, проведених серед ВІІ-інфікованих пацієнтів, але є дані, отримані у пацієнтів, не інфікованих ВІІ, на основі яких можна приймати достовірні рішення щодо лікування пацієнтів з ВІІ/СНІДом, за якістю дані будуть оцінені як III, але з рекомендаціями А, В, С, залежно від сили рекомендації.

**Таблиця 5. Значущі фармакокінетичні взаємодії лікарських засобів, що застосовуються для лікування або профілактики опортуністичних інфекцій** (Остання оновлена редакція від 7 травня 2013 року; остання перевірена редакція від 7 травня 2013 року)

У цій таблиці міститься інформація для клініцистів, що стосується відомих або підозрюваних фармакокінетичних взаємодій між лікарськими засобами, які зазвичай використовуються для лікування чи профілактики ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій або для лікування ВІЛ-інфекції. Зверніть увагу, може бути суттєва варіабельність між пацієнтами щодо ступеня взаємодій. Крім того, у таблиці надаються тільки підозрювані взаємодії між 2 лікарськими засобами при використанні у комбінації, але цю інформацію не можна використовувати для прогнозування можливої взаємодії, коли йдеться про три або більше лікарських засобів із аналогічними метаболічними шляхами застосовуються одночасно. В такому разі слід розглянути можливість застосування альтернативних варіантів з меншою вірогідністю взаємодії між лікарськими засобами або проведення терапевтичного лікарського моніторингу (за наявності). По всій таблиці широко використовуються дві рекомендації, коли одночасне застосування двох лікарських засобів може призвести до несприятливих наслідків. Визначення цих термінів, які використовуються у стовпчику Рекомендації, подані нижче:

**Слід уникати одночасного застосування.**

Вказує, що є переконливі докази або ймовірність того, що лікарська взаємодія призведе до виникнення або

- 1) Вираженого зниження концентрації одного чи обох лікарських засобів, що може призвести до неефективності одного чи обох лікарських засобів, або
- 2) Збільшення концентрації одного чи обох лікарських засобів, що може призвести до надмірного ризику токсичності, якого не можна уникнути за допомогою модифікації дози одного чи обох лікарських засобів.

**Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо.**

Є можливість значущої фармакокінетичної взаємодії. Проте одночасне застосування лікарських засобів може бути необхідним, якщо відсутні інші прийнятні варіанти, які забезпечують більш сприятливу оцінку ризику і користі. У деяких випадках пропонується стратегія забезпечується рекомендацією, заснованою на наявній інформації та альтернативних варіантах. Якщо існують інші, більш прийнятні варіанти, лікарю рекомендується розглянути питання про зміну компонентів схеми задля пристосування до більш ефективного та/ або безпечного режиму.

Лікарський засіб	Взаємодії з	Вплив на концентрації первинного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
Артеметер-люмефантрин	Дарунавір/ритонавір	Артеметер AUC ↓ 16%; DHA AUC ↓ 18%; люмефантрин AUC ↑ у 2,5-рази	Клінічне значення невідоме. Здійснювати моніторинг протималарійної ефективності та токсичних ефектів люмефантрину.
	Ефавіренц	Артеметер AUC ↓ 79%; DHA AUC ↓ 75%; люмефантрин AUC ↓ 56%	Клінічне значення невідоме. У разі застосування здійснювати ретельний моніторинг протималарійної ефективності.
	Етравірін	Артеметер AUC ↓ 38%; DHA AUC ↓ 15%; люмефантрин AUC ↓ 13%	Клінічне значення невідоме. У разі застосування, здійснювати ретельний моніторинг протималарійної ефективності.
	Лопінавір/ритонавір	Артеметер AUC ↓ 40%; DHA AUC ↓ 17%; люмефантрин AUC ↑ 470%	Дані засновуються на дослідженні однократної дози. Клінічне значення невідоме. Здійснювати моніторинг протималарійної ефективності та токсичних ефектів люмефантрину.
	Невіпарін	Артеметер AUC ↓ 72%; DHA AUC ↓ 37%; люмефантрин (без	Клінічне значення невідоме. Здійснювати моніторинг протималарійної ефективності.

		відмінностей в одному дослідженні, але AUC ↑ 55.6% в іншому дослідженні)	
	Рифампіцин	Артемтер AUC ↓89%; DNA AUC ↓ 85%; люмефантрін AUC ↓ 68%	Слід уникати одночасного застосування.
<b>Атоваквон</b>	Атазанавір/ ритонавір	Атоваквон AUC ↓ 46%; відсутні дані для непідсиленого атазанавіру (на основі дослідження ФК однократних доз, використовуючи комбінацію фіксованих доз атоваквону 250 мг/прогуанілу 100 мг у формі таблеток; відсутні дані про взаємодію між підсиленим чи непідсиленим атазанавіром та суспензією атоваквону)	Коригування дози не встановлене; у разі одночасного застосування здійснювати моніторинг щодо зниженої ефективності атоваквону.
	Доксициклін	Концентрації атоваквону ↓ 40% з тетрацикліном; досліджень взаємодії з доксицикліном немає	Коригування дози не встановлене; у разі одночасного застосування здійснювати моніторинг щодо зниженої ефективності атоваквону.
	Ефавіренц	Атоваквон AUC ↓ 75% (на основі дослідження ФК однократних доз, використовуючи комбінацію фіксованих доз атоваквону 250 мг/прогуанілу 100 мг у формі таблеток; немає даних про взаємодії між підсиленим або непідсиленим атазанавіром та суспензією атоваквону)	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі одночасного застосування здійснювати моніторинг щодо зниженої ефективності атоваквону.
	Лопінавір/ ритонавір	Атоваквон AUC ↓ 74% (на основі дослідження ФК однократних доз, використовуючи комбінацію фіксованих доз атоваквону 250 мг/прогуанілу 100 мг у формі таблеток; відсутні дані про взаємодії між підсиленим або непідсиленим атазанавіром та суспензією атоваквону)	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі одночасного застосування здійснювати моніторинг щодо зниженої ефективності атоваквону.
	Ріфабутін	Атоваквон AUC ↓ 34%; <b>ріфабутін</b> AUC ↓ 19%	Коригування дози не встановлене; у разі одночасного застосування здійснювати моніторинг щодо зниженої ефективності атоваквону.
	Рифампіцин	Концентрації атоваквону ↓ 52%; концентрації рифампіцину ↑ 37%	Слід уникати одночасного застосування.
	Зидовудин	Зидовудин AUC ↑ 31%	Коригування дози не потрібне; здійснювати моніторинг щодо токсичних ефектів, пов'язаних із зидовудином.
<b>Боцепревір</b>	Атазанавір/ ритонавір	Боцепревір AUC без змін; атазанавір AUC ↓ 35%, C <sub>min</sub> ↓ 49%; ритонавір AUC ↓ 36%	Слід уникати одночасного застосування.
	Кларитроміцин	Може ↑ концентрації кларитроміцину	Коригування дози не потрібне пацієнтам із нормальною функцією нирок. Для запобігання лікарській взаємодії слід



		розглянути можливість переходу на азитроміцин.	
Дарунавір/ ритонавір	Боцепревір AUC ↓ 32%, C <sub>min</sub> ↓ 35%; дарунавір AUC ↓ 44%, C <sub>min</sub> ↓ 59%; ритонавір AUC ↓ 27%	Слід уникати одночасного застосування.	
Ефавіренц	Боцепревір AUC ↓ 19%, C <sub>min</sub> ↓ 44%; ефавіренц AUC ↑ 20%	Значення невідоме; слід уникати одночасного застосування.	
Елвітегравір/ кобіцистат/ тенофовір/ем трицитабін	Відсутні ФК дані, можлива двонаправлена взаємодія	Слід уникати одночасного застосування.	
Етравірін	Боцепревір AUC ↑ 10%, C <sub>min</sub> ↓ 12%; етравірін AUC ↓ 23%, C <sub>min</sub> ↓ 29%	Клінічне значення такої взаємодії невідоме.	
Ітраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол	Боцепревір AUC ↑ 230% при одночасному застосуванні з кетоназолом 400 мг двічі на день. Концентрації азолів можуть ↑	Дози кетоназолу та ітраконазолу не повинні перевищувати 200 мг/день. Слід розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій азолів і відповідного коригування дози.	
Лопінавір/ ритонавір	Боцепревір AUC ↓ 45%, C <sub>min</sub> ↓ 57%; лопінавір AUC ↓ 34%, C <sub>min</sub> ↓ 43%; ритонавір AUC ↓ 22%	Слід уникати одночасного застосування.	
Ралтегравір	Без значущої взаємодії.	Цю комбінацію можна одночасно застосувати без коригування дози	
Ріфабутін	↑ концентрацій <b>ріфабутіну</b> передбачається, натомість вплив боцепревіру може ↓	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі одночасного застосування, слід розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій <b>ріфабутіну</b> і відповідного коригування дози	
Рифампіцин	Немає ФК даних. Передбачається значуще ↓ впливу боцепревіру.	Слід уникати одночасного застосування.	
<b>Каспофунгі н</b>	Ефавіренц, невірапін	Можливе ↓ концентрацій каспофунгіна на основі регресійних аналізів ФК даних пацієнтів. Немає офіційних досліджень ФК.	Виробник рекомендує розглянути можливість підвищення <u>підтримувальної</u> дози каспофунгіна до 70 мг/день при одночасному застосуванні індукторів CYP450.
	Рифампіцин	Каспофунгін C <sub>min</sub> ↓ 30%	Дозу каспофунгіну слід підвищити до 70 мг/день.
<b>Кларитромі цин</b>	Атазанавір	Атазанавір C <sub>min</sub> ↑ 91%, AUC ↑ 28%; кларитроміцин AUC ↑ 94%, C <sub>min</sub> ↑ 160% Одночасне застосування з атазанавіром/ритонавіром не вивчалось.	Через занепокоєння щодо подовження QTc при одночасному застосуванні цих лікарських засобів, дозу кларитроміцину слід зменшити на 50% або перейти на азитроміцин.
	Боцепревір	Концентрації кларитроміцину можуть ↑	Коригування дози не потрібне пацієнтам з нормальною функцією нирок. Для запобігання лікарської взаємодії, слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
	Дарунавір/ ритонавір	Кларитроміцин AUC ↑ 57%, C <sub>min</sub> ↑ 174%	Коригування дози не потрібне пацієнтам з нормальною функцією нирок. Для запобігання лікарської взаємодії, слід

		розглянути можливість переходу на азитроміцин.
Ефавіренц	Кларитроміцин AUC ↓ 39%	Значення невідоме; слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
Елвітегравір/ кобіцистат/ тенфовір/ем трицитабін	Концентрації кларитроміцину, кобіцистату та елвітегравіру можуть підвищуватися.	CrCl > 60 мл/хв.: коригування дози не потрібне. CrCl 50-60 мл/хв.: зменшити дозу кларитроміцину на 50%. Для запобігання лікарській взаємодії слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
Етравірін	Кларитроміцин AUC ↓ 39%; етравірін C <sub>min</sub> ↑ 46%, AUC ↑ 42%	Значення невідоме; слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
Флуконазол	Кларитроміцин AUC ↑ 18%, C <sub>min</sub> ↑ 33%	Коригування дози не потрібне пацієнтам із нормальною функцією нирок.
Ітраконазол	Можливе двонаправлене пригнічення CYP3A4 і підвищений вплив обох лікарських засобів.	Слід здійснювати моніторинг токсичних ефектів як ітраконазолу, так і кларитроміцину. Розгляньте можливість здійснення моніторингу концентрацій лікарських засобів і відповідного коригування дози, або розгляньте можливість переходу на азитроміцин.
Лопінавір/ ритонавір	Передбачається підвищений вплив кларитроміцину.	Коригування дози не потрібне пацієнтам із нормальною функцією нирок. Для запобігання лікарської взаємодії, слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
Маравірок	Можливе пригнічення метаболізму маравіроку та ↑ концентрації маравіроку.	Зниження дози маравіроку до 150 мг двічі на день або перейдіть на азитроміцин.
Невіпарін	Кларитроміцин AUC ↓ 29%, C <sub>min</sub> ↓ 46%	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо; слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
Ріфабутін	Кларитроміцин AUC ↓ на 44%; ріфабутін AUC ↑ 76%-99%.	Слід розглянути можливість зниження дози ріфабутіну, здійснювати моніторинг щодо токсичних ефектів, пов'язаних з ріфабутіном. Слід розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації у сироватці і відповідного коригування дози, або оцініть можливість переходу на азитроміцин.
Рифампіцин	Середня концентрація кларитроміцину ↓ 87%	Цю комбінацію слід уникати. Перейдіть на азитроміцин.
Саквінавір	Саквінавір C <sub>max</sub> ↑ 187%, AUC ↑ 177%; кларитроміцин C <sub>max</sub> та AUC ↑ 40% (досліджувався із саквінавіром 1200 мг TID) Кларитроміцин не вивчався із саквінавіром, підсиленням ритонавіром.	Коригування дози не потрібне пацієнтам з нормальною функцією нирок. Коригування дози кларитроміцину може бути необхідним у пацієнтів із порушенням функції нирок. Слід здійснювати ретельний моніторинг через додатковий ризик подовження QTc, пов'язаний із підвищенням концентрації обох лікарських засобів. Слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.

	Телапревір	Концентрації як телапівіру, так і кларитроміцину можуть підвищуватися під час одночасного застосування.	Застосовуйте з обережністю і здійснюйте моніторинг побічних явищ, включно з подовженням QT. Знизити дозу кларитроміцину під час одночасного застосування із телапівіром пацієнтам із порушенням функції нирок. Слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
	Тіпранавір/ ритонавір	Кларитроміцин AUC ↑ 19%, C <sub>min</sub> ↑ 68%; тіпранавір AUC ↑ 66%, C <sub>min</sub> ↑ 100%	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із тіпранавіром. Коригування дози не потрібне для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Коригування дози кларитроміцину може бути необхідним для пацієнтів із порушенням функції нирок. Слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
<b>Дапсон</b>	Рифампіцин	Концентрації дапсону ↓ 7-10 разів і період напіввиведення (t <sub>1/2</sub> ) ↓ з 24 до 11 годин.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. Розгляньте альтернативні варіанти для дапсону або використовуйте ріфабутін.
<b>Доксициклін</b>	Атоваквон	Концентрації атоваквону ↓ приблизно на 40% при застосуванні тетрацикліну; досліджень взаємодії з доксицикліном немає.	Поки не буде даних щодо взаємодії доксицикліну-атоваквону, уникайте цю комбінацію у разі можливості.
	Рифампіцин	Доксициклін AUC ↓ на 59%	Можливість зниження ефективності доксицикліну; здійснювати ретельний моніторинг щодо терапевтичної невдачі.
<b>Еритроміцин</b>	Ітраконазол	Ітраконазол C <sub>max</sub> ↑ 44%, AUC ↑ 36%. Можливість ↑ концентрації еритроміцину.	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів обох лікарських засобів, можливість подовження QT; здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу або розглянути можливість альтернативного азольного засобу або макролідів.
	Телапревір	Концентрації телапівіру та еритроміцину можуть ↑ під час одночасного застосування	Використовувати з обережністю і здійснювати моніторинг небажаних явищ, включаючи подовження QT.
<b>Флуконазол</b>	Кларитроміцин	Кларитроміцин AUC ↑ 18%, C <sub>min</sub> ↑ 33%	Коригування дози не потрібне для пацієнтів із нормальною функцією нирок.
	Ефавіренц	Ефавіренц AUC ↑ 16%; без змін у AUC флуконазолу.	Коригування дози не потрібне.
	Етравірін	Етравірін AUC ↑ 86%, C <sub>min</sub> ↑ 109%	Одночасно застосовувати з обережністю. Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із етравіріном.
	Невірапін	Концентрації невірапіну ↑ 100% (порівняно з історичним контролем).	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. При одночасному застосуванні, здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із невірапіном
	Ріфабутін	Ріфабутін AUC ↑ 80%; без впливу на дію флуконазолу.	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із ріфабутіном; розглянути можливість здійснення

		моніторингу концентрації <b>ріфабутіну</b> ; може виникнути потреба у зниженні дози <b>ріфабутіну</b> до 150 мг/день.
	Рифампіцин	Флуконазол AUC ↓ 23%-56%; без змін у впливі рифампіцину.
	Саквінавір	Саквінавір $C_{max}$ ↑ 56%, AUC ↑ 50% (досліджувався із саквінавіром 1200 мг TID). Флуконазол не вивчався із саквінавіром, підсиленням ритонавіром.
	Тіпранавір/ритонавір	Тіпранавір AUC ↑ 50%, $C_{min}$ ↑ 69%
	Зидовудин	Флуконазол ↓ глюкуронідацію зидовудину; флуконазол 400 мг/день призводить до ↑ AUC зидовудину на 74%
<b>Ітраконазол</b>	Боцепревір	Концентрації ітраконазолу та/або боцепревіру можуть ↑
	Кларитроміцин	Можливе двонаправлене пригнічення CYP3A4 і ↑ впливу обох лікарських засобів.
	Ефавіренц	Ітраконазол AUC ↓ 39%, $C_{min}$ ↓ 44% у дослідженнях ФК без змін у AUC ефавіренца. Повідомлялось про неможливість досягнення терапевтичних концентрацій ітраконазолу.
	Елвітегравір/кобіцистат/тенофовір/емтрицитабін	Концентрації кобіцистату, елвітегравіру та ітраконазолу можуть ↑
	Еритроміцин	Можливе двонаправлене пригнічення метаболізму та ↑ сироваткових концентрацій обох лікарських засобів.
	Етравірин	Концентрація етравірину може ↑; Концентрація ітраконазолу може ↓. Ступінь взаємодії невідомий.
		Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із тіпранавіром; дози флуконазолу > 200 мг/день не рекомендуються.
		Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із зидовудином.
		Доза ітраконазолу не повинна перевищувати 200 мг/день. Здійснювати моніторинг концентрації ітраконазолу і відповідно коригувати дозу.
		Слід здійснювати моніторинг токсичних ефектів як ітраконазолу, так і кларитроміцину. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій лікарських засобів і відповідного коригування дози. Як альтернативу розглянути можливість переходу на азитроміцин.
		Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі одночасного застосування, слід здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу.
		Уникати ітраконазолу > 200 мг/день. Здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу у сироватці при одночасному застосуванні.
		Здійснювати моніторинг токсичних ефектів обох лікарських засобів, можливість подовження QT; здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу, або розглянути можливість альтернативного азольного засобу чи макроліду.
		Коригування дози ітраконазолу може бути необхідним залежно від інших супутніх АРВ лікарських засобів (наприклад, ІІІ).

			Здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу
Маравірок	Можливе пригнічення метаболізму маравіроку та ↑ концентрації маравіроку.		Зниження дози маравіроку до 150 мг двічі на день.
Мікафунгін	Ітраконазол AUC ↑ 22%		Коригування дози не потрібне.
Невірапін	Ітраконазол C <sub>max</sub> ↓ 38%, AUC ↓ 61%; невірапін: без змін		Здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу; здійснювати моніторинг терапевтичної ефективності.
ІІ	Можливе двонаправлене пригнічення CYP3A4 і ↑ впливу обох лікарських засобів		Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних з ІІ; здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і токсичних ефектів, пов'язаних із ітраконазолом
Ріфабутін	AUC ітраконазолу ↓ 70%; можливе пригнічення метаболізму ріфабутіну і ↑ впливу ріфабутіну.		Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі потреби одночасного застосування, слід здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із ріфабутином і розглянути можливість моніторингу концентрацій ріфабутіну
Рифампіцин	AUC ітраконазолу ↓ 64%-88%; без змін у концентрації рифампіцину.		Слід уникати одночасного застосування. Розглянути можливість застосування альтернативного протигрибкового та/ або антимікобактеріального засобу.
Рілпівірин	Можливе ↑ впливу рілпівірину або ↓ ітраконазолу.		Коригування дози рілпівірину не потрібне; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із рілпівірином. Слід здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу.
Телапревір	Концентрації ітраконазолу і теллапревіру можуть ↑		У разі потреби одночасного застосування, високі дози ітраконазолу (> 200 мг/день) не рекомендуються. Слід здійснювати моніторинг токсичних ефектів обох лікарських засобів. Слід здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і відповідно коригувати дозу.
<b>Мефлохін</b>	Рифампіцин	AUC мефлохіну ↓ 68%.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. Використовувати альтернативний протималарійний лікарський засіб або ріфабутін.
	Ритонавір	При вивченні з ритонавіром 200 мг двічі на день — ритонавір AUC ↓ 31%, C <sub>min</sub> ↓ 43%; без суттєвих змін у ФК мефлохіну. Вплив на дію ІІ, підсилених ритонавіром, невідомий.	Слід обережно використовувати мефлохін з ІІ.
<b>Мікафунгін</b>	Ітраконазол	AUC ітраконазолу ↑ 22%	Коригування дози не потрібне.

<b>Посаконазол</b>	Атазанавір (+/- ритонавір)	У разі непідсиленого атазанавіру — AUC атазанавіру ↑ 268%; у разі атазанавіру, підсиленого ритонавіром — AUC атазанавіру AUC ↑ 146%	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо; або слід здійснювати моніторинг концентрацій атазанавіру і відповідно коригувати дозу; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із атазанавіром.
	Боцепревір	Концентрації посаконазолу можуть ↑	Використовувати з обережністю, розглянути можливість моніторингу концентрації посаконазолу і відповідного коригування дози.
<b>Посаконазол</b>	Ефавіренц	Посаконазол AUC ↓ 50%, C <sub>max</sub> ↓ 45%	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо; або здійснювати моніторинг концентрації посаконазолу і відповідно коригувати дози.
	Елвітегравір/кобіцистат/тенофовір/емтрицитабін	Концентрації кобіцистату, елвітегравіру і посаконазолу можуть ↑	Здійснювати моніторинг концентрації посаконазолу і відповідно коригувати дози.
	Етравірин	Вплив етравірину може ↑; малоймовірна зміна впливу посаконазолу.	Коригування дози не потрібне; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із етравірином.
	Фосампренавір	Ампренавір AUC ↓ 65%; посаконазол AUC ↓ 23% (досліджувався без підсилення ритонавіром). Немає даних для фосампренавіру/риновіру.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо; або здійснювати моніторинг концентрації лікарських засобів і відповідно коригувати дози.
	Ріфабутін	Посаконазол AUC ↓ 49%; <b>ріфабутін</b> AUC ↑ 72%.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо; або здійснювати моніторинг концентрації посаконазолу і ріфабутіну та відповідно коригувати дози; здійснювати моніторинг клінічної відповіді.
	Рифампіцин	Вплив посаконазолу може значно ↓.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі застосування, здійснювати моніторинг концентрації посаконазолу і відповідно коригувати дози.
	Рілпівірин	Можливе ↑ концентрації рілпівірину.	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із рілпівірином.
	Ритонавір	Ритонавір AUC ↑ 80%, C <sub>max</sub> ↑ 49%	Коригування дози ритонавіру не потрібне.
	Телапревір	Концентрації посаконазолу і теллапревіру можуть ↑	Використовувати з обережністю з підвищеним моніторингом токсичних ефектів, пов'язаних із посаконазолом або теллапревіром, включаючи подовження QT. Слід розглянути можливість здійснення моніторингу рівня посаконазолу і відповідного коригування дози.
<b>Прогуаніл</b>	Атазанавір/ритонавір	Прогуаніл AUC ↓ 41%; немає даних про непідсилений атазанавір	Застосовувати з обережністю.
	Ефавіренц	Прогуаніл AUC ↓ 43%	Застосовувати з обережністю
	Лопінавір/ритонавір	Прогуаніл AUC ↓ 38%	Застосовувати з обережністю

<b>Рибавірин</b>	Диданозин	↑ внутрішньоклітинних концентрацій ddA-TP	↑ серйозних мітохондріальних токсичних ефектів, пов'язаних із диданозином. Слід уникати одночасного застосування.
<b>Ріфабутін</b>	Атоваквон	Атоваквон AUC ↓ 34%; <b>ріфабутін</b> AUC ↓ 19%.	Слід уникати одночасного застосування. У разі застосування, здійснювати моніторинг терапевтичної відповіді.
	Боцепревір	Передбачається ↑ концентрацій <b>ріфабутіну</b> , натомість вплив боцепревіру може ↓	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі одночасного застосування, здійснювати моніторинг концентрації <b>ріфабутіну</b> і відповідно коригувати дози.
	Кларитроміцин	Кларитроміцин AUC ↓ 44%; <b>ріфабутін</b> AUC ↑ 76%-99%.	Розглянути можливість зниження дози <b>ріфабутіну</b> , здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із <b>ріфабутіном</b> ; розглянути можливість здійснення моніторингу сироваткових концентрацій і відповідного коригування дози; або перейти на азитроміцин.
	Ефавіренц	<b>Ріфабутін</b> AUC ↓ 38%; без змін у впливі ефавіренцу.	Підвищення дози <b>ріфабутіну</b> до 450-600 мг/день; ефект ефавіренца + ПІ на концентрації <b>ріфабутіну</b> не досліджувався.
	Елвітегравір/кобіцистат/тенофовір/емтрицитабін	Елвітегравір AUC ↓ 21%, $C_{min}$ ↓ 67%; активний метаболіт <b>ріфабутіну</b> (25-О-дезацетіл <b>ріфабутіну</b> ) AUC ↑ 625%	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. Розглянути можливість використання альтернативного антимікобактеріального засобу або альтернативного АРВ-засобу. У разі застосування, слід використовувати <b>ріфабутін</b> у дозі 150 мг раз на день або через день, розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій <b>ріфабутіну</b> і відповідного коригування дози.
	Етравірін	Етравірін $C_{min}$ ↓ 35% та AUC ↓ 37%; <b>ріфабутін</b> AUC ↓ 17%.	Застосовуйте стандартну дозу <b>ріфабутіну</b> 300 мг щодня, якщо не використовується з ПІ, підсиленням ритонавіром. У пацієнтів, які отримують ПІ, підсилений ритонавіром, розглянути можливість застосування альтернативних засобів, якщо це можливо, або використовувати концентрації в сироватці для контролю дозування <b>ріфабутіну</b> .
	Флуконазол	<b>Ріфабутін</b> AUC ↑ 80%; без впливу на дію флуконазолу.	Здійснювати моніторинг токсичності <b>ріфабутіну</b> та розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій <b>ріфабутіну</b> і відповідного коригування дози; може виникнути потреба у зниженні дози до 150 мг/день.
	Ітраконазол	Ітраконазол AUC ↓ 70%; можливе ↑ впливу <b>ріфабутіну</b> .	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі потреби застосування комбінації, здійснювати моніторинг концентрацій ітраконазолу і <b>ріфабутіну</b> і відповідно коригувати дози. Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із <b>ріфабутіном</b> .

	Маравірок	Концентрація маравіроку може ↓	У разі використання з іншим потужним індуктором або інгібітором CYP3A4, маравірок 300 мг 2 р/д. У разі використання з потужним інгібітором CYP3A4, використовуйте маравірок 150 мг 2 р/д.
	Невірапін	Ріфабутін AUC ↑ 17%, 25-О-деацетил ріфабутіну AUC ↑ 24%; невірапін C <sub>min</sub> ↓ 16%.	Коригування дози не потрібне.
	ПІ, підсилений ритонавіром	Значуще ↑ концентрацій ріфабутіну.	Застосовуйте ріфабутін 150 мг на день або 300 мг тричі/тиждень. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій ріфабутіну і відповідного коригування дози.
	Посаконазол	Посаконазол AUC ↓ 49%; ріфабутін AUC ↑ 72%.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо, або здійснювати моніторинг концентрацій посаконазолу і ріфабутіну і відповідно коригувати дози; здійснювати моніторинг клінічної відповіді.
	Рілпівірин	AUC рілпівіріну ↓ 46%	Слід уникати одночасного застосування.
	Телапревір	Концентрації теллапревіру можуть ↓, тимчасом концентрації ріфабутіну можуть ↑	Слід уникати одночасного застосування.
	Вориконазол	Вориконазол AUC ↓ 79%; ріфабутін AUC ↑ утричі.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі застосування комбінації, здійснювати моніторинг концентрацій вориконазолу та ріфабутіну і відповідно коригувати дози. Здійснювати моніторинг клінічної відповіді і токсичності.
<b>Рифампіцин</b>	Артемтер-люмефантрін	Артемтер AUC ↓ 89%; DHA AUC ↓ 85%; люмефантрін AUC ↓ 68%	Слід уникати одночасного застосування.
	Атоваквон	Концентрації атоваквону ↓ 52%; концентрації рифампіцину ↑ 37%	Слід уникати одночасного застосування.
	Боцепревір	Відсутні ФК дані. Передбачається значуще ↓ впливу боцепревіру.	Слід уникати одночасного застосування.
	Каспофунгін	Каспофунгін C <sub>min</sub> ↓ 30%	Дозу каспофунгіну слід підвищити до 70 мг/день.
	Кларитроміцин	Середні концентрації кларитроміцину ↓ 87%	Цю комбінацію слід уникати; розглянути можливість переходу на азитроміцин.
	Дапсон	Концентрації дапсону ↓ у 7-10 разів і період напіввиведення (t <sub>1/2</sub> ) ↓ з 24 до 11 годин.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. Розглянути альтернативи для дапсону або використання ріфабутіну.
	Доксициклін	Доксициклін AUC ↓ на 59%	Можливе зниження ефективності доксицикліну; здійснювати ретельний моніторинг терапевтичної невдачі.
	Ефавіренц	Ефавіренц AUC ↓ 22%, C <sub>min</sub> ↓ 25%; без змін у впливі рифампіцину.	Підтримувати дозу ефавіренца на рівні 600 мг раз на день і здійснювати моніторинг вірусологічної відповіді. Окремі лікарі пропонують підвищення дози ефавіренцу до 800 мг на день у пацієнтів > 60 кг.



	Елвітегравір/кобіцистат/тенофовір/емтрицитабін	Концентрації кобіцистату та елвітегравіру можуть значно ↓	Слід уникати одночасного застосування. Розглянути можливість використання альтернативного антимікобактеріального засобу або альтернативного АРВ-режиму
	Етравірін	Можливе значне ↓ концентрації етравіріну.	Слід уникати одночасного застосування.
	Флуконазол	AUC флуконазолу ↓ на 23%-56%; без змін у впливі рифампіцину.	Здійснювати моніторинг протигрибової інфекції, може виникнути потреба у підвищенні дозу флуконазолу.
	Ітраконазол	AUC ітраконазолу ↓ 64%-88%; без змін у концентрації рифампіцину.	Слід уникати одночасного застосування. Розглянути можливість використання альтернативного протигрибового та/або антимікобактеріального засобу.
	Маравірок	AUC маравіроку ↓ 63%, C <sub>min</sub> знижена на 67%	Підвищити дозу маравіроку до 600 мг двічі на день або використовувати альтернативний антимікобактеріальний засіб.
	Невірапін	AUC невірапіну ↓ на > 50%, C <sub>min</sub> ↓ 2137%; без змін у концентрації рифампіцину.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі потреби додавання невірапіну до рифампіцину, розпочати терапію невірапіном у дозі 200 мг двічі на день (тобто, без вступного періоду). Не використовуйте лікарські форми невірапіну з подовженим вивільненням.
	Посаконазол	Концентрації посаконазолу можуть ↓ значно.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі застосування комбінації, здійснювати моніторинг концентрацій посаконазолу і відповідно коригувати дози
	ІІ (+/- підсилений ритонавіром)	Значне ↓ впливу ІІ (> 75%), незважаючи на підсилення ритонавіром	Слід уникати одночасного застосування.
	Ралтегравір	AUC ралтегравіру ↓ 40%, C <sub>min</sub> ↓ 60%	Підвищити дозу ралтегравіру до 800 мг п/о двічі на день, здійснювати моніторинг антиретровірусної ефективності або перейти на ріфабутін.
	Рілпівірін	AUC рілпівіріну ↓ 80%	Слід уникати одночасного застосування.
	Телапревір	AUC телапревіру ↓ 92%	Слід уникати одночасного застосування.
	Вориконазол	AUC вориконазолу ↓ 96%	Слід уникати одночасного застосування.
	Зидовудин	AUC зидовудину ↓ 48%	Здійснювати моніторинг зидовудину.
Телапревір	Атазанавір/ритонавір	AUC телапревіру ↓ 20%, C <sub>min</sub> ↓ 15%; C <sub>min</sub> атазанавіру ↑ 85%	Коригування дози не потрібне.
	Кларитроміцин	Концентрації телапревіру та кларитроміцину можуть ↑ під час одночасного застосування.	Використовувати з обережністю і здійснювати моніторинг небажаних ефектів, включно з подовженням QT. Зменшити дозу кларитроміцину під час одночасного застосування з телапревіром для пацієнтів із порушеною функцією нирок. Розглянути можливість переходу на азитроміцин.
	Дарунавір/ритонавір	AUC телапревіру ↓ 35%, C <sub>min</sub> ↓ 32%; AUC і C <sub>min</sub> дарунавіру ↓ 40%.	Слід уникати одночасного застосування.

Ефавіренц	AUC телопревіру ↓ 26%; C <sub>min</sub> ↓ 47%	Підвищення дози телопревіру до 1125 мг кожні 8 годин.	
Елвітегравір/ кобіцистат/ тенофовір/ем трицитабін	Немає даних. Можливі двонаправлені взаємодії.	Слід уникати одночасного застосування.	
Еритроміцин	Концентрації телопревіру та еритроміцину можуть ↑ під час одночасного застосування.	Використовувати з обережністю і здійснювати моніторинг небажаних ефектів, включно з подовженням QT.	
Фосампревір /ритонавір	Телопревір AUC ↓ 32%, C <sub>min</sub> ↓ 30%; ампреनावір AUC ↓ 47%, C <sub>min</sub> ↓ 56%	Слід уникати одночасного застосування.	
Ітраконазол	Концентрації ітраконазолу та телопревіру можуть ↑	У разі потреби одночасного застосування, високі дози ітраконазолу (> 200 мг/день) не рекомендуються. Здійснювати моніторинг токсичних ефектів обох лікарських засобів. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій ітраконазолу і відповідного коригування доз.	
Лопінавір/ри тонавір	Телопревір AUC ↓ 54%, C <sub>min</sub> ↓ 52%	Слід уникати одночасного застосування.	
Посаконазол	Концентрації посаконазолу і телопревіру можуть ↑	Використовувати з обережністю і здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із посаконазолом, включно з подовженням QT. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій посаконазолу і відповідного коригування дози.	
Ріфабутін	Концентрації телопревіру можуть ↑, тимчасом концентрації ріфабутіну можуть ↑	Слід уникати одночасного застосування.	
Рифампіцин	AUC телопревіру ↓ 92%	Слід уникати одночасного застосування.	
Тенофовір	Тенофовір C <sub>max</sub> , AUC та C <sub>min</sub> ↑ 30%- 41%	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із тенофовіром.	
Вориконазол	Можлива взаємодія; ступінь і направленість невідомі.	Слід уникати одночасного застосування, якщо користь не переважає ризики; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із вориконазолом, включаючи подовження QT. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій вориконазолу і відповідного коригування дози.	
<b>Тенофовір</b>	Ацикловір, цидофовір, ганцикловір, валацикловір, валганцикло вір	Можлива конкурентна активна каналцева секреція при застосуванні цих противірусних лікарських засобів.	Здійснювати моніторинг ефективності і токсичних ефектів противірусних лікарських засобів і тенофовіру.
	Атазанавір	Атазанавір AUC ↓ 25%, C <sub>min</sub> ↓ 40%; тенофовір AUC ↑ 24%.	Доза атазанавіру повинна бути 300 мг на день, який застосовують одночасно з ритонавіром 100 мг на день; при одночасному застосуванні з тенофовіром;

		здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із тенофовіром.	
Дарунавір/ритонавір	Тенофовір AUC ↑ 22%, C <sub>min</sub> T 37%	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із тенофовіром.	
Диданозин	Диданозин AUC та C <sub>max</sub> ↑ 48%-60%	Слід уникати одночасного застосування. У разі одночасного застосування, дозу диданозину слід знижувати до 250 мг раз на день.	
Лопвінавір/ритонавір	Тенофовір AUC ↑ 34%	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із тенофовіром.	
Телапревір	Тенофовір C <sub>max</sub> , AUC та C <sub>min</sub> ↑ 30-41%	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із тенофовіром.	
<b>Вориконазол</b>	Боцепревір	Концентрації вориконазолу можуть ↑	Використовувати з обережністю. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій вориконазолу і відповідного коригування дози.
	Ефавіренц	Вориконазол C <sub>max</sub> ↓ 36-61%, AUC ↓ 55-77%; ефавіренц C <sub>max</sub> ↑ 38%, AUC ↑ 44%	Підвищити <u>підтримувальну</u> дозу вориконазолу до 400 мг кожні 12 годин і знизити дозу ефавіренцу до 300 мг на день. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій вориконазолу та/або ефавіренцу і відповідного коригування дози
	Елвітегравір/кобіцистат/тенофовір/емтрицитабін	Концентрації вориконазолу, елвітегравіру та кобіцистату можуть ↑	Здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із вориконазолом. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації вориконазолу і відповідного коригування дози.
	Етравірін	Вориконазол AUC ↑ 14%, C <sub>min</sub> ↑ 23%; етравірін AUC ↑ 36%, C <sub>min</sub> ↑ 52%	Коригування дози не потрібне; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із етравіріном. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації вориконазолу і відповідного коригування дози.
	Невірапін	Можливе ↓ концентрацій вориконазолу; однак немає офіційних даних про взаємодію.	Здійснювати моніторинг терапевтичної ефективності вориконазолу; розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації вориконазолу і відповідного коригування дози.
ІІІ, підсилений ритонавіром	Вориконазол AUC ↓ 39% (досліджувався з ритонавіром 100 мг 2 р/д). Немає даних щодо взаємодії за підсиленого ІІІ; проте можливе ↑ концентрацій ІІІ та ↓ концентрацій вориконазолу.	Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації вориконазолу і відповідного коригування дози; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із ІІІ.	
Ріфабутін	Вориконазол AUC ↓ 79%; <b>ріфабутін</b> AUC ↑ утричі.	Одночасного застосування слід уникати, якщо це можливо. У разі застосування комбінації, здійснювати моніторинг концентрацій вориконазолу та <b>ріфабутіну</b> , клінічної відповіді та токсичних ефектів обох лікарських засобів.	
Рифампіцин	Вориконазол AUC ↓ 96%	Слід уникати одночасного застосування.	

Рілпівірин	Відсутні ФК дані. Можливе ↑ концентрації рілпівірину.	Здійснювати моніторинг ефективності та токсичності обох лікарських засобів. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації вориконазолу і відповідного коригування дози.
Телапревір	Можлива взаємодія; ступінь і направленість невідомо.	Слід уникати одночасного застосування, якщо користь не переважає ризику; здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із вориконазолом, включаючи подовження QT. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації вориконазолу і відповідного коригування дози

**Скорочення:** APB = антиретровірусний; AUC = площа під кривою; 2 р/д = двічі на день,  $C_{max}$  = максимальна концентрація;  $C_{min}$  = мінімальна концентрація; CrCl = кліренс креатиніну; CYP3A4 = цитохром P4503A4; DDA-TP = дидезоксіденозин трифосфат; DNA = дигідроартемізинін; ПІ = інгібітор протеази; PK = фармакокінетичний; TID = тричі на день

**Таблиця 6. Поширені або серйозні небажані реакції, пов'язані з лікарським засобом, що використовуються для профілактики або лікування опортуністичних інфекцій**(Остання оновлена редакція від 7 травня 2013 року; остання перевірена редакція від 7 травня 2013 року)

Лікарський засіб	Поширені або серйозні небажані реакції
<b>Ацикловір</b>	Як правило, добре переноситься. Кристалурія (за високої дози або вже наявної ниркової недостатності), нейротоксичність (високі дози, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок, супроводжуються тривожним збудженням, сплутаністю свідомості, галюцинаціями, судомами, комою), нефротоксичність вторинна до обструктивної сечокам'яної хвороби (особливо після швидкого в/в інфузії), тромбофлебіт у місці периферичної внутрішньовенної інфузії, нудота, блювання, головний біль
<b>Адефовір</b>	Як правило, добре переноситься. Нефротоксичність на тлі ниркової недостатності, нудота, астения
<b>Албендазол</b>	Нудота, блювання, гепатотоксичність, реакції гіперчутливості, запаморочення, головний біль, оборотна алопеція Рідко: гранулоцитопенія, агранулоцитоз або панцитопенія
<b>Амікацин</b>	Нефротоксичність, ототоксичність (можлива як втрата слуху, так і вестибулярна токсичність), нервово-м'язова блокада (пов'язана з швидкою інфузією великих доз аміноглікозидів), біль при внутрішньо-м'язовій ін'єкції
<b>Амоксицилін/клавулат та Аміцилін/сульбактам</b>	Діарея, нудота, блювання, біль у животі, <i>Clostridium difficile</i> -асоційована діарея та коліт, реакції гіперчутливості (негайні або відстрочені реакції, включаючи анафілактичний шок); пригнічення кісткового мозку, лікарська лихоманка, нейротоксичність у високих дозах (особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок)
<b>Амфотерицин В деоксихолат ліпідні лікарські форми</b>	Нефротоксичність, реакції, пов'язані з інфузією (лихоманка, озноб, заціпеніння, біль у спині, гіпотензія), гіпокаліємія, гіпомагніємія, анемія, тромбофлебіт, нудота, блювання Ліпосомні лікарські засоби мають більш низьку частоту розвитку нефротоксичності та реакцій, пов'язаних з інфузією.
<b>Анідулафунгін</b>	Як правило, добре переноситься. Гепатотоксичність, гістамін-пов'язані інфузійні реакції (припливи, висипи, свербіж, гіпотензія, задишка; рідко, якщо швидкість інфузії < 1,1 мг/хв), гіпокаліємія, діарея
<b>Артеметер/Люмефантрін</b>	Як правило, добре переноситься. Висип, свербіж, нудота, блювання, біль у животі, анорексія, діарея, біль у суглобах, біль у м'язах, запаморочення, головний біль, гемолітична анемія (рідко), подовження QTc.
<b>Артесунат</b>	Як правило, добре переноситься. Брадикардія, запаморочення, нудота і блювання, шкірний висип, свербіж
<b>Атоваквон</b>	Висип, нудота, блювання, діарея, гепатотоксичність, головний біль, гіперглікемія, підвищення температури
<b>Атоваквон/Прогуаніл</b>	Свербіж, висипи, нудота, блювання, біль у животі, діарея, анорексія, еритема мультиморфна, астения, запаморочення, головний біль, виразки в ротовій порожнині, гепатотоксичність
<b>Азитроміцин</b>	Нудота, блювання, діарея, гепатотоксичність, ототоксичність (при тривалому застосуванні), висипання, кропив'янка, свербіж, біль у животі; ризик тріпотіння-мерехтіння, слід використовувати з обережністю для пацієнтів із наявним подовженням QTc
<b>Азтреонам</b>	Діарея, реакції гіперчутливості (рідко), тромбофлебіт
<b>Бензнідазол</b>	Світлочутливість, алергічний дерматит, парестезія, периферична нейропатія, нудота, блювання, біль у животі, анорексія, втрата ваги
<b>Боцепревір</b>	Анемія, нейтропенія, порушення смаку, сухість у роті, нудота, головний біль, гостра реакція гіперчутливості (кропив'янка, набряк Квінке; рідко)

<b>Капреоміцин</b>	Нефротоксичність, ототоксичність (можлива як втрата слуху, так і вестибулярна токсичність), нервово-м'язова блокада (пов'язана з швидкою інфузією великих доз аміноглікозидів), біль при внутрішньо-м'язовій ін'єкції
<b>Каспофунгін</b>	Як правило, добре переноситься. Лихоманка, тромбофлебіт, гістамін-пов'язані інфузійні реакції (припливи, висипи, свербіж, набряк обличчя, артеріальна гіпотензія, задишка), гіпокаліємія, анемія, головний біль, гепатотоксичність
<b>Цефтриаксон</b>	Як правило, добре переноситься. Жовчнокам'яна хвороба, висип, діарея, лікарська лихоманка, <i>S. difficile</i> -асоційована діарея та коліт; біль при внутрішньо-м'язовій ін'єкції
<b>Цефалоспорини</b>	Реакції гіперчутливості, висипання, нудота, блювання, діарея, <i>S. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, пригнічення кісткового мозку, токсичний вплив на ЦНС, як-от судоми і сплутаність свідомості (рідко, в основному спостерігається при використанні високих доз у пацієнтів із нирковою недостатністю або у пацієнтів похилого віку без коригування дози)
<b>Хлорохін і гідроксихлорохін</b>	Головний біль, свербіж, пігментація шкіри, нудота, блювання, біль у животі, діарея, анорексія, світлочутливість, порушення зору, подовження QTc, нейроміопатія (рідко, при тривалому використанні); гемоліз (з дефіцитом Г6ФД); реакції гіперчутливості (зокрема токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та мультиморфна еритема)
<b>Цидофовір</b>	Нефротоксичність, протеїнурія, очна гіпотонія, передній увеїт/ ірит, нейтропенія, метаболічний ацидоз, астенія. Побічні ефекти, найімовірніше пов'язані з одночасним застосуванням пробенециду: висип, нудота, блювання, анорексія
<b>Ципрофлоксацин</b>	Нудота, блювання, біль у животі, діарея, <i>S. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, головний біль, запаморочення, порушення сну, тендиніт і розрив сухожиль (пов'язані з віком > 60 років і супутнє застосування стероїдів), світлочутливість, гіпоглікемія, токсичне ураження печінки, подовження QTc, нейротоксичність (особливо при високих дозах, застосуванні у літніх пацієнтів або у пацієнтів із нирковою дисфункцією), судоми (рідко)
<b>Кларитроміцин</b>	Гепатотоксичність, ототоксичність (при високих дозах або тривалому використанні), головний біль, нудота, блювання, біль у животі, діарея, <i>S. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, висип, подовження QTc
<b>Кліндаміцин</b>	Нудота, блювання, біль у животі, діарея, <i>S. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, висип, аритмія, пов'язана зі швидкою в/в інфузією
<b>Клотримазол (Трош)</b>	Як правило, добре переноситься. Нудота, блювання, анорексія, металевий присмак у роті, збільшення трансаміназ у сироватці (рідко)
<b>Циклосерин</b>	Нервово-психічна токсичність (головний біль, сонливість, млявість, запаморочення, тремор, дизартрія, дратівливість, сплутаність свідомості, параноя, психоз), судоми
<b>Дапсон</b>	Метгемоглобінемія, гемолітична анемія (особливо у пацієнтів із дефіцитом Г6ФД), нейтропенія, висип, сульфоновий синдром (лихоманка, ексfolіативний дерматит, збільшення лімфатичних вузлів, некроз печінки, гемоліз), периферична нейропатія, гепатотоксичність
<b>Доксициклін</b>	Реакції світлочутливості, нудота, блювання, діарея, виразки стравоходу, тромбофлебіт (при внутрішньовенній інфузії)
<b>Емтрицитабін</b>	Як правило, добре переноситься. Головний біль, нудота, гіперпігментація, діарея, висип
<b>Ентекавір</b>	Як правило, добре переноситься. Головний біль, втома, запаморочення, нудота
<b>Еритроміцин</b>	Нудота, блювання, біль у животі, гепатотоксичність, холестатична жовтяниця, ототоксичність (втрата слуху, дзвін у вухах), висип, подовження QTc та серцева аритмія
<b>Етамбутол</b>	Неврит зорового нерва (залежно від дози), периферична нейропатія, головний біль, нудота, блювання, анорексія, гепатотоксичність, гіперурикемії, реакції гіперчутливості

<b>Етіонамід</b>	Шлунково-кишкові побічні ефекти (пов'язані із дозою): нудота, блювання, діарея, біль у животі, металевий присмак у роті, анорексія; запаморочення, сонливість, депресія, гепатотоксичність, гіпотиреоз (з або без зубу), гінекомастія
<b>Фамцикловір</b>	Як правило, добре переноситься. Головний біль, нудота, блювання, діарея
<b>Флуцитозин</b>	Пригнічення кісткового мозку залежно від концентрації (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія), діарея, нудота, блювання, висип
<b>Флуконазол</b>	Гепатотоксичність, висип, нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі, оборотна алопеція (при дозах $\geq 400$ мг/добу протягом $> 2$ місяців)
<b>Фоскарнет</b>	Нефротоксичність, електролітний дисбаланс (гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпофосфатемія, гіперфосфатемія, гіпокаліємія), виразки статевого члена, нудота, блювання, анорексія, головний біль, судоми (пов'язані з дисбалансом електролітів), анемія, тромбофлебіт у місці ін'єкції
<b>Фумагілін (досліджуваний)</b>	<u>Пероральна терапія:</u> Нейтропенія, тромбоцитопенія, запаморочення, нудота, блювання, діарея, анорексія, біль у животі <u>Очна терапія:</u> Мінімальний системний ефект або місцевий ефект
<b>Ганцикловір</b>	Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, тромбофлебіт у місці ін'єкції, сплутаність свідомості
<b>Імпінем/циластатин</b>	Реакції гіперчутливості (негайні або віддалені); ефекти ЦНС-судоми, міоклонус, сплутаність свідомості (частіше при імпенемі, ніж при меропенемі та дорепенемі [особливо при більш високих дозах, у пацієнтів із супутніми порушеннями ЦНС або з нирковою недостатністю]), нудота, блювання, діарея, <i>C. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, тромбофлебіт, головний біль, пригнічення кісткового мозку, лікарська лихоманка
<b>Інтерферон-альфа та Пегінтерферон-альфа</b>	Грипоподібний синдром (лихоманка, головний біль, втома і біль у м'язах), нервово-психічні розлади (депресія і суїцидальні думки), нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, порушення функції щитовидної залози, реакції в місці ін'єкції, алопеція, нудота, анорексія, діарея, втрата ваги, розвиток або загострення аутоімунних розладів, очні ефекти (крововилив у сітківку ока, обструкція артерії або вени сітківки і ватні грудочки)
<b>Ізоніазид</b>	Гепатотоксичність, периферична нейропатія, неврит зорового нерва, психоз (рідко)
<b>Ітраконазол</b>	Гепатотоксичність, застійна серцева недостатність, набряк, гіпокаліємія, нудота, блювання, діарея, біль у животі, висип
<b>Ламівудин</b>	Як правило, добре переноситься. Нудота, блювання
<b>Левофлоксацин</b>	Нудота, блювання, біль у животі, діарея, <i>C. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, головний біль, запаморочення, порушення сну, тендиніт і розрив сухожиль (пов'язані з похилим віком ( $> 60$ років) і супутнім використанням стероїдів), світлочутливість, гіпоглікемія, гепатотоксичність, подовження QTc, нейротоксичність (особливо при високих дозах, використанні у літніх пацієнтів або у пацієнтів із порушенням функції нирок), судоми (рідко)
<b>Лінезолід</b>	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія (особливо з $> 2$ -4-тижневим лікуванням), периферична нейропатія, неврит зорового нерва при довгостроковій (місяці) терапії, серотоніновий синдром (особливо у пацієнтів, які отримують супутні серотонінергічні засоби), судоми (у пацієнтів із судомами в анамнезі або з факторами ризику для судом), молочно-кислий ацидоз (рідко)
<b>Мефлохін</b>	Депресія, психоз, висип (повідомлення про токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона), нудота, блювання, діарея, болі в епігастрії, занепокоєння, запаморочення, головний біль, безсоння, незвичайні сновидіння, подовження QTc, аритмія (екстрасистолія, синусова брадикардія)
<b>Меропенем</b>	Як правило, добре переноситься. Реакції гіперчутливості (негайні або віддалені), нудота, блювання, діарея, <i>C. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, тромбофлебіт, головний біль, пригнічення кісткового мозку, лікарська лихоманка
<b>Мікафунгін</b>	Як правило, добре переноситься. Гістамін-пов'язані інфузійні реакції (як-от припливи, висип, свербіж, гіпотонія, задишка) можуть траплятись у край рідко, якщо

	інфузії протягом 1 год.; анафілаксія і анафілактоїдні реакції; гепатотоксичність, тромбофлебіт, нудота, блювання, діарея, гіпокаліємія, гемоліз (рідко)
<b>Міконазол таблетки для повільного розчинення в щічній кишені</b>	Дисгевзія, діарея, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, головний біль, місцеві реакції (пероральний дискомфорт, печіння, біль, виразки язика/рота, свербіж ясен, біль і набряк, сухість у роті), реакції гіперчутливості (рідко, може виникати у пацієнтів із відомою реакцією гіперчутливості до концентрату молочних продуктів)
<b>Мілтефозін</b>	Нудота, блювання, діарея, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нефротоксичність, дегенерація сітківки
<b>Моксифлоксацин</b>	Нудота, блювання, біль у животі, діарея, <i>C. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, головний біль, запаморочення, порушення сну, тендиніт і розрив сухожиль (пов'язані з похилим віком (> 60 років) і супутнім використанням стероїдів), світлочутливість, гіпоглікемія, гепатотоксичність, подовження QTc, нейротоксичність (особливо при високих дозах, використання у літніх пацієнтів або у пацієнтів з нирковою дисфункцією), судоми (рідко)
<b>Ніфуртімокс</b>	Анорексія, втрата ваги, нудота, блювання, біль у животі, головний біль, запаморочення, зміни настрою, безсоння, міалгія, периферична нейропатія, висип, свербіж, втрата пам'яті
<b>Нітазоксанид</b>	Як правило, добре переноситься. Нудота, блювання, діарея, біль у животі, головний біль
<b>Ністатин (пероральні лікарські форми)</b>	Неприємний смак, нудота, блювання, анорексія, діарея, реакції гіперчутливості (рідко)
<b>Пеніцилін G</b>	Усі препарати пеніциліну G: Алергічні реакції (негайні або віддалені реакції, включаючи анафілаксію), пригнічення кісткового мозку, нудота, блювання, діарея, <i>C. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, лікарська лихоманка Бензатин пеніцилін G та прокаїн пеніцилін G: в/м реакції у місці ін'єкції (біль та набряк) Водний кристалічний пеніцилін G (в/в): Тромбофлебіт, нейротоксичність за високих доз (особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок)
<b>Пентамідин</b>	в/в інфузія: Нефротоксичність, гіпотонія, пов'язана з інфузією, тромбофлебіт, аритмії (включаючи тріпотіння-мерехтіння), панкреатит, гіпоглікемія, гіперглікемія, цукровий діабет, гепатотоксичність, електролітні порушення, лейкопенія, тромбоцитопенія Аерозольна терапія: Бронхоспазм, кашель, задишка, прискорене дихання, металевий присмак, панкреатит (рідко)
<b>П'ятивалентна сурма (натрію стібоглюконат)</b>	Нудота, блювання, біль у животі, анорексія, панкреатит (рідко), головний біль, гепатотоксичність, артралгія, міалгія, серцева токсичність при дозах, вищих за 20 мг/кг, висип, тромбофлебіт, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія
<b>Посаконазол</b>	Нудота, блювання, діарея, біль у животі, головний біль, гепатотоксичність, гіпокаліємія, подовження QTc, висип
<b>Піперацилін-газобактам</b>	Як правило, добре переноситься. Реакції гіперчутливості, висипання, діарея, нудота, блювання, <i>C. difficile</i> -асоційована діарея та коліт, тромбофлебіт, тромбоцитопенія (рідко), порушення агрегації тромбоцитів, судоми (при високій дозі у пацієнтів з нирковою недостатністю)
<b>Примахін</b>	Метгемоглобінемія, гемолітична анемія (особливо у пацієнтів з дефіцитом Г6ФД), лейкопенія, нейтропенія, коліки у животі, нудота, блювання
<b>Піразинамід</b>	Гепатотоксичність, гіперурикемія, біль у суглобах, нудота, блювання
<b>Приметамін</b>	Нейтропенія, тромбоцитопенія, мегалобластна анемія, висип
<b>Хінідин глюкуронат</b>	Подовження QTc, запаморочення, нудота, блювання, діарея, біль у животі, лікарський системний червоний вовчак, головний біль, висип, гемоліз (з дефіцитом Г6ФД), гепатотоксичність



<b>Хінін</b>	Головний біль, нудота, блювання, діарея, отруєння хінною кіркою та її алкалоїдами (шум у вухах, запаморочення, помутніння зору), реакції гіперчутливості
<b>Рибавірин</b>	Гемолітична анемія, задишка, гіпербілірубінемія, нудота, блювання, анорексія, диспепсія, висип, сухий кашель
<b>Ріфабутін</b>	Гепатотоксичність, увеїт (залежно від дози), червоно-оранжеве забарвлення рідини в організмі, висип, біль у суглобах, нейтропенія, нудота, блювання, біль у животі, діарея, анорексія
<b>Рифампіцин</b>	Гепатотоксичність (холестатичний гепатит), червоно-оранжеве забарвлення рідини в організмі, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, висип, реакції гіперчутливості з грипоподібним синдромом, нудота, блювання, анорексія, біль в животі, метеоризм, діарея, ниркова недостатність
<b>Стрептоміцин</b>	Нефротоксичність, ототоксичність (можлива як втрата слуху, так і вестибулярна токсичність), біль при внутрішньом'язовій ін'єкції
<b>Сульфадіазин</b>	Висип (включаючи синдром Стівенса-Джонсона, мультиморфну еритему, токсичний епідермальний некроліз), анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, кристалурія (з або без уролітіазу), ниркова недостатність, нудота, блювання, лікарська лихоманка, гепатотоксичність
<b>Телапревір</b>	Анемія, висип, свербіж, нудота, блювання, дисгевзія, діарея, аноректальний дискомфорт (геморой, свербіж), проктит, тяжкий шкірний висип (включаючи синдром Стівенса-Джонсона, мультиморфну еритему, токсичний епідермальний некроліз)
<b>Телбівудін</b>	Як правило, добре переноситься. Нудота, блювання, біль у животі, підвищення рівня креатинкінази, головний біль, запаморочення
<b>Тенофовір</b>	Ниркова недостатність, проксимальна ниркова тубулопатія (з гіпофосфатемією, гіпоурікемією, нормоглікемічна глюкозурія), зниження мінеральної щільності кісткової тканини, нудота
<b>Тетрациклін</b>	Світлочутливість, зміна кольору зубів у разі застосування немовлятами і дітьми, свербіж, виразки стравоходу, нудота, блювання, діарея, гепатотоксичність, висип
<b>Триметоприм-сульфаметоксазол</b>	Висип (включаючи синдром Стівенса-Джонсона, еритему мультиморфну, токсичний епідермальний некроліз), світлочутливість, анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гепатотоксичність, збільшення креатиніну в сироватці крові (без зміни ШКФ), інтерстиціальний нефрит, нудота, блювання, кристалурія (у хворих з недостатньою гідратацією), гіперкаліємія (частіше при високих дозах TMP), лікарська лихоманка
<b>Валацикловір</b>	Як правило, добре переноситься. Нудота, блювання, головний біль, кристалурія (при високій дозі або нирковій недостатності), нейротоксичність (при високих дозах, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок; збудження, сплутаність свідомості, галюцинації, судоми, кома)
<b>Валганцикловір</b>	Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, нудота, блювання, діарея, сплутаність свідомості
<b>Ванкоміцин</b>	Реакція, пов'язана з інфузією (пов'язана зі швидкістю інфузії, припливи, гіпотонія, висип), тромбоз, тромбоз, висип, нейтропенія, тромбоцитопенія (рідко), ототоксичність (пов'язана з надмірною концентрацією), нефротоксичність (пов'язана з високою добовою дозою і високими мінімальними концентраціями)
<b>Вориконазол</b>	Зорові порушення (з початкової дози), неврит зорового нерва (при > 28-денному лікуванні), світлочутливість шкіри, висип, гепатотоксичність, периферичні набряки, головний біль, марення, галюцинації, енцефалопатія (пов'язана з мінімальними рівнями > 5,5 мкг/мл), подовження QTc, периферична нейропатія (рідко)

**Скорочення:** ЦНС = центральна нервова система; ЕМ = мультиморфна еритема; Г6ФД = глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; ШКФ = швидкість клубочкової фільтрації; в/м = внутрішньом'язовий; в/в = внутрішньовенний; SJS = синдром Стівенса-Джонсона; SLE = системний червоний вовчак; TEN = токсичний епідермальний некроліз; TMP = триметоприм

**Таблиця 7. Рекомендації щодо дозування лікарських засобів, що використовуються у лікуванні та профілактиці опортуністичних інфекцій, у разі потреби коригування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю** (Остання оновлена редакція від 7 травня 2013 року; остання перевірена редакція від 7 травня 2013 року)

Лікарські засоби	Звичайна доза	Коригування дози при нирковій недостатності	
		Кліренс креатиніну (мл/хв.)*	Доза
<b>Ацикловір</b>	в/в доза для: • серйозний HSV-5 мг/кг в/в кожні 8 годин, <i>або</i> • інфекції VZV-10 мг/кг в/в кожні 8 годин	25-50	100% дози в/в кожні 12 годин
		10-25	100% дози в/в кожні 24 години
		< 10	50% дози в/в кожні 24 години
	п/о доза для оперізувального герпесу: 800 мг п/о 5 разів/день	гемодіаліз	50% дози в/в кожні 24 години; застосовувати після діалізу у день діалізу
		10-25	800 мг п/о кожні 8 годин
		< 10	800 мг п/о кожні 12 годин
<b>Адефовір</b>	10 мг п/о кожні 24 години	гемодіаліз	800 мг п/о кожні 12 годин; застосовувати після діалізу у день діалізу
		30-49	10 мг п/о кожні 48 годин
		10-29	10 мг п/о кожні 72 години
<b>Амікацин</b> (проти мікобактеріальних інфекцій)	в/в 15 мг/кг/день або 25 мг/кг TIW	гемодіаліз	10 мг п/о щотижня (доза після діалізу)
		Використовуйте з обережністю у пацієнтів із нирковою недостатністю.	Коригувати дозу на основі концентрації в сироватці крові до цільової пікової концентрації 35-45 мкг/мл і мінімальної концентрації < 4 мкг/мл.
<b>Амфотерицин В</b>	• 0,7-1,0 мг/кг/день в/в (амфотерицин В деоксихолат) або • 3-6 мг/кг/день в/в (ліпідна лікарська форма)		Коригування дози не потрібне; слід розглянути можливість застосування альтернативних противірусних лікарських засобів, якщо ниркова недостатність виникає під час терапії, незважаючи на адекватну гідратацію.
<b>Капреоміцин</b>	15 мг/кг (максимальна доза 1000 мг) в/в або в/м на день	Використовуйте з обережністю у пацієнтів із нирковою недостатністю.	Дивіться рекомендації щодо дозування на основі кліренсу креатиніну в інструкції з медичного застосування лікарського засобу. Розглянути можливість здійснення моніторингу концентрацій капреоміцину у сироватці крові.
<b>Хлорохін (основа)</b>	Для лікування малярії: • 600 мг п/о для 1 дози, потім 300 мг п/о через 6, 24 і 48 годин (загальна доза 1500 мг)	< 10	50% дози
<b>Цидофовір</b>	• 5 мг/кг в/в у день 0, повторити дозу 5 мг/кг в/в у день 7, потім 5 мг/кг в/в кожні 2 тижня (дні 21, 35, 49, 63, тощо) Кожну дозу слід давати з пробенецідом і	• SCr до лікування > 1,5 мг/дл, <i>або</i> • CrCl < 55 мл/хв., <i>або</i> • > 100 мг/дл (> 2+) білка в аналізі сечі	Цидофовір не рекомендується.
		Якщо SCr підвищується на 0,3-	3 мг/кг в/в на дозу

	сольовою гідратацією (дивись <a href="#">Таблиця 2</a> ).	0,4 мг/дл порівняно з вихідним рівнем	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо SCr підвищується &gt; 0,5 мг/дл &gt; вихідного рівня, або</li> <li>• <math>\geq 3+</math> протеїнурія</li> </ul>	Припинити терапію
<b>Ципрофлоксацин</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500-750 мг п/о кожні 12 годин, або</li> <li>• 400 мг в/в кожні 8-12 годин</li> </ul>	< 30	250-500 мг п/о кожні 24 години або 400 мг в/в кожні 24 години
		гемодіаліз або перитонеальний діаліз	250-500 мг п/о кожні 24 години або 200-400 в/в кожні 24 години (застосовувати після діалізу)
<b>Кларитроміцин</b>	500 мг п/о 2 р/д	< 30	250 мг п/о 2 р/д або 500 мг п/о раз на день
<b>Циклосерин</b>	10 мг/кг/день п/о у 2 окремих дозах (максимум 1000 мг/день)	50-80	Нормальна доза, розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації у сироватці крові і токсичних ефектів
		< 50 (не на гемодіалізі)	Не рекомендується через акумуляцію і токсичні ефекти.
		гемодіаліз	250 мг п/о один раз на день або 500 мг п/о TIV— розглянути можливість здійснення моніторингу концентрації циклосерину у сироватці крові
<b>Емтрицитабін</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200-мг таблетка п/о раз на день, або</li> <li>• 240-мг розчин п/о раз на день</li> </ul>		<u>Пероральні таблетки, Пероральний розчин</u>
		30-49	200 мг кожні 48годин 120 мг кожні 24 години
		15-29	200 мг кожні 72 години 80 мг кожні 24 години
		< 15 або гемодіаліз (доза після діалізу)	200 мг кожні 96 годин 60 мг кожні 24 години
<b>Емтрицитабін / тенофовір</b> (комбінований лікарський засіб, наприклад, Трувада) Дивись рекомендації щодо дозування для іншого АРВ-комбінованого лікарського засобу з фіксованими дозами тенофовіру/ емтрицитабіну в інструкції з медичного застосування лікарського засобу.	200 мг/300 мг-1 таблетка п/о на день	30-49	1 таблетка п/о кожні 48 годин (здійснювати моніторинг щодо погіршення функції нирок; розглянути можливість застосування TDF як альтернативи)
		< 30 або гемодіаліз	Комбіновану таблетку не слід застосовувати у разі CrCl < 30 мл/хв. Використовуйте як окремі лікарські засоби та коригуйте дозу відповідно до рекомендацій для окремих лікарських засобів.

<b>Ентекавір</b>	Звичайна доза: • 0,5 мг п/о один раз на день Для лікування ЗТС-рефракторного HBV або у пацієнтів із декомпенсованою хворобою печінки: • 1 мг п/о раз на день		Звичайна доза	ЗТС-рефракторний або декомпенсована хвороба печінки
		30 до < 50	• 0,25 мг кожні 24 години, або • 0,5 мг кожні 48 годин	• 0,5 мг кожні 24 години, або • 1 мг кожні 48 годин
		10 до < 30	• 0,15 мг кожні 24 години, або • 0,5 мг кожні 72 години	• 0,3 мг кожні 24 години, або • 1 мг кожні 72 години
		< 10 або гемодіаліз або CAPD (застосовувати після діалізу у день діалізу)	• 0,05 мг кожні 24 години, або • 0,5 мг кожні 7 днів	• 0,1 мг кожні 24 години, або • 1 мг кожні 7 днів
<b>Етамбутол</b>	• 15-25 мг/кг п/о на день • (15 мг/кг п/о на день у разі МАІ; 15-25 мг/кг п/о на день у разі МТВ)	10-50	15-25 мг/кг кожні 24-36 годин	
		< 10	15-25 мг/кг кожні 48 годин	
		гемодіаліз	15-25 мг/кг ТІВ після гемодіалізу Можна розглянути можливість проведення TDM для отримання оптимального дозування	
<b>Фамцикловір</b>	У разі оперізувального герпесу: • 500 мг п/о кожні 8 годин	40-59	500 мг п/о кожні 12 годин	
		20-39	500 мг п/о кожні 24 години	
		< 20	250 мг п/о кожні 24 години	
		гемодіаліз	250 мг п/о після кожного діалізу	
<b>Флуконазол</b>	200-1200 мг п/о або в/в кожні 24 години	≤ 50	50% дози кожні 24 години	
		гемодіаліз	Повна доза після кожного діалізу	
<b>Флуцитозин</b>	25 мг/кг п/о кожні 6 годин За наявності, TDM рекомендується для усіх пацієнтів для отримання оптимального дозування (цільовий пік 30-80 мкг/мл через 2 години після дози)	20-40	25 мг/кг кожні 12 годин	
		10-20	25 мг/кг кожні 24 години	
		< 10	25 мг/кг кожні 48 годин	
		гемодіаліз	25-50 мг/кг кожні 48-72 години (після гемодіалізу)	
<b>Фоскамет</b>	180 мг/кг/день в/в у 2 окремих дозах для індукційної терапії інфекції ЦМВ 90-120 мг/кг в/в один раз на день для підтримувальної терапії інфекції ЦМВ або для лікування HSV-інфекцій	Потрібне коригування дози відповідно до розрахованого CrCl/кг; таблицю з дозуванням дивись в інструкції з медичного застосування лікарського засобу.		
<b>Ганцикловір</b>	Індукційна терапія: • 5 мг/кг в/в кожні 12 годин	50-69	2,5 мг/кг в/в кожні 12 годин	
		25-49	2,5 мг/кг в/в кожні 24 години	
		10-24	1,25 мг/кг в/в кожні 24 години	
		< 10 або на гемодіалізі	1,25 мг/кг в/в ТІВ після діалізу	
	Підтримувальна терапія: • 5 мг/кг в/в кожні 24 години	50-69	2,5 мг/кг в/в кожні 24 години	
		25-49	1,25 мг/кг в/в кожні 24 години	
		10-24	0,625 мг/кг в/в кожні 24 години	

		< 10 або на гемодіалізі	0,625 мг/кг в/в TIV після діалізу
<b>Ламівудин</b>	300 мг п/о кожні 24 години	30-49	150 мг п/о кожні 24 години
		15-29	150 мг п/о один раз, потім 100 мг п/о кожні 24 години
		5-14	150 мг п/о один раз, потім 50 мг п/о кожні 24 години
		< 5 або на гемодіалізі	50 мг п/о один раз, потім 25 мг п/о кожні 24 години (застосовувати дозу після діалізу у день діалізу)
<b>Левофлоксацин</b>	500 мг (низька доза) або 750 мг (висока доза) в/в або п/о щоденно <u>Нозокоміальна пневмонія/ Остеомієліт:</u> • 750 мг на день	20-49	<u>Низька доза</u> 500 мг один раз на день, потім 250 мг кожні 24 години
		< 19 або на CAPD на гемодіалізі (доза після діалізу)	<u>Висока доза</u> 750 мг кожні 48 годин  750 мг один раз на день, потім 500 мг кожні 48 годин
<b>Пегінтерферон Альфа-2a</b>	180 мкг SQ раз на тиждень	< 30 гемодіаліз	135 мкг SQ раз на тиждень
<b>Пегінтерферон Альфа-2b</b>	1,5 мкг/кг SQ раз на тиждень	30-50	Зменшити дозу на 25%
		10-29 та гемодіаліз	Зменшити дозу на 50%
<b>Пеніцилін G калію (або натрію)</b>	Нейросифіліс або очний/вушний сифіліс: • 3-4 мільйони одиниць в/в кожні 4 години, <i>або</i> • 18-24 мільйони одиниць в/в на день у вигляді постійної інфузії	10-50	2-3 мільйони одиниць кожні 4 години або 12-18 мільйонів одиниць у вигляді постійної інфузії
		< 10	2 мільйони одиниць кожні 4-6 годин або 8-12 мільйонів одиниць у вигляді постійної інфузії
		Гемодіаліз або CAPD	2 мільйони одиниць кожні 6 годин або 8 мільйонів одиниць у вигляді постійної інфузії
<b>Пентамідин</b>	4 мг/кг в/в кожні 24 години	10-50	3 мг/кг в/в кожні 24 години
		< 10	4 мг/кг в/в кожні 48 годин
<b>Піразинамід</b>	Рекомендації з дозування на основі ваги дивись у <a href="#">Таблиці 3</a>	< 10	50% звичайної дози
		гемодіаліз	Звичайна доза після діалізу
<b>Хінідін глюкуронат (сіть) (10 мг солі хінідину глюкуронату = 6,25 мг основи хінідину)</b>	<u>Ударна доза:</u> • 10 мг/кг (сіть) в/в протягом 1-2 годин, потім 0,02 мг/кг/хв. (сіть) в/в протягом до 72 годин або поки пацієнт не зможе приймати п/о лікарські засоби Розгляньте можливість здійснення TDM для усіх пацієнтів для оптимізації дози.	< 10 гемодіаліз	75% звичайної дози
			75% звичайної дози; окремі лікарі рекомендують додавання 100 мг-200 мг після діалізу.
<b>Хінін сульфат</b>	650 мг сіть (524 мг основи) п/о кожні 8 годин	< 10 або гемодіаліз	650 мг один раз, потім 325 мг п/о кожні 12 годин
<b>Рибавірин</b>	Для генотипів 1 та 4: • 1000-1200 мг п/о на день у 2 окремих дозах (на основі ваги,	30-50	Альтернативне дозування 200 мг п/о та 400 мг п/о через день
		< 30 або гемодіаліз	200 мг п/о на день

	дивись детальні рекомендації щодо дозування у <a href="#">Таблиці 2)</a> Для генотипів 2 та 3: • 400 мг п/о 2 р/д для генотипів 2 і 3		
<b>Ріфабутін</b>	300 мг п/о на день (рекомендації щодо дозування з урахуванням лікарської взаємодії дивись у <a href="#">Таблиці 5)</a>	< 30	50% дози один раз на день. Розгляньте можливість здійснення TDM
<b>Стрептоміцин</b>	• 15 мг/кг в/м або в/в кожні 24 години, <i>або</i> • 25 мг/кг в/м або в/в TIV	Використовувати з обережністю у пацієнтів з нирковою недостатністю.	Коригувати дозу на основі концентрацій у сироватці крові.
<b>Сульфадіазин</b>	1000-1500 мг п/о кожні 6 годин (1500 мг кожні 6 годин для > 60 кг)	10-50	1000-1500 мг п/о кожні 12 годин (забезпечити належну гідратацію)
		< 10 або гемодіаліз	1000-1500 мг п/о кожні 24 години (доза після гемодіалізу у день діалізу)
<b>Телбівудін</b>	600 мг п/о на день	30-49	Пероральні таблетки: 600 мг п/о кожні 48 годин Пероральний розчин: 400 мг п/о кожні 24 години
		< 30	Пероральні таблетки: 600 мг п/о кожні 72 години Пероральний розчин: 200 мг п/о кожні 24 години
		гемодіаліз	Пероральні таблетки: 600 мг п/о кожні 96 годин (доза після діалізу) Пероральний розчин: 120 мг п/о кожні 24 години (доза після діалізу у день діалізу)
<b>Тенофовір</b>	300 мг п/о на день	30-49	300 мг п/о кожні 48 годин
		10-29	300 мг п/о кожні 72-96 годин
		< 10 та не на діалізі	Не рекомендовано
		гемодіаліз	300 мг п/о раз на тиждень (доза після діалізу) Можна розглянути можливість застосування альтернативного лікарського засобу для лікування HBV та/або ВІЛ у разі появи TDF-асоційованої токсичності з боку нирок.
<b>Тетрациклін</b>	250 мг п/о кожні 6 годин Розглянути можливість застосування доксицикліну у пацієнтів із порушенням функції нирок.	10-49	250 мг п/о кожні 12-24 години
		< 10	250 мг п/о кожні 24 години
		гемодіаліз	250 мг п/о кожні 24 години; доза після діалізу
<b>Триметоприм-сульфаметоксазол</b>	Для лікування РСР:	10-30	5 мг/кг (TMP) в/в кожні 12 годин або TMP-SMX 2 DS таблетки п/о кожні 12 годин

	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 мг/кг (компоненту TMP) в/в кожні 8 годин, або</li> <li>2 DS таблетки п/о кожні 8 годин</li> </ul>	< 10	5 мг/кг (TMP) в/в кожні 24 години або TMP-SMX DS таблетки п/о кожні 12 годин (або 2 TMP-SMX DS таблетки кожні 24 години)	
		гемодіаліз	5 мг/кг/день (TMP) в/в або 2 TMP-SMX DS таблетки п/о; доза після діалізу у день діалізу Можна розглянути можливість проведення TDM для оптимізації терапії (цільові концентрації TMP: 5-8 мкг/мл)	
<b>Валацикловір</b>	Для оперізувального герпесу: • 1 г п/о TID	30-49	1 г п/о кожні 12 годин	
		10-29	1 г п/о кожні 24 години	
		< 10	500 мг п/о кожні 24 години	
		гемодіаліз	500 мг п/о кожні 24 години; доза після діалізу у день діалізу	
<b>Валганцикловір</b>	Індукційна терапія: • 900 мг п/о 2 р/д Підтримувальна терапія: • 900 мг п/о на день	40-59	Індукційна 450 мг п/о 2 р/д	Підтримувальна 450 мг п/о на день
		25-39	450 мг п/о на день	
		10-25	450 мг п/о кожні 48 годин	450 мг п/о 2 р/т
		< 10 не на діалізі	Не рекомендовано	
		гемодіаліз (клінічна ефективність цього дозування не була встановлена)	200 мг п/о TIW після діалізу (порошок для перорального застосування)	100 мг п/о TIW після діалізу (порошок для перорального застосування)
<b>Вориконазол</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 мг/кг в/в кожні 12 годин 2 рази, потім 4 мг/кг кожні 12 годин, або</li> <li>200-300 мг п/о кожні 12 годин</li> </ul>	< 50	в/в вориконазол не рекомендується через потенційну токсичність внаслідок накопичення сульфобутилового ефіру циклодекстрину (носії в/в лікарського засобу). Слід перейти на п/о вориконазол для цих пацієнтів. Немає потреби у коригуванні дози при використанні п/о дози.	

**Скорочення:** ЗТС = ламівудин; 2 р/д = двічі на день; 2 р/т = двічі на тиждень; CAPD = постійний амбулаторний перитонеальний діаліз; ЦМВ = цитомегаловірус; CrCl = кліренс креатиніну; DS = подвійна концентрація, HBV = вірус гепатиту; HSV = вірус простого герпесу; в/м = внутрішньом'язовий; в/в = внутрішньовенний; MAI = *Mycobacterium avium intracellulare*; MTB = *Mycobacterium tuberculosis*; PCP = пневмонія, спричинена *Pneumocystis*; п/о = перорально; q(n)h = кожні «N» годин; SQ = підшкірний; SCr =; TDF = тенофовір дизопроксил фумарат; TDM = терапевтичний лікарський моніторинг; TID = тричі на день; TIW = тричі на тиждень; TMP = триметоприм; SMX = сульфаметоксазол; VZV = вірус вітряної віспи

Розрахунок кліренсу креатиніну	
<p><b>Чоловіки:</b>  <math display="block">\frac{(140 - \text{вік у роках}) \times \text{маса (кг)}}{72 \times \text{креатинін у сироватці}}</math></p>	<p><b>Жінки:</b>  <math display="block">(140 - \text{вік у роках}) \times \text{маса (кг)} \times 0,85</math> <math display="block">72 \times \text{креатинін у сироватці}</math></p>

**Таблиця 8. Резюме даних доклінічних досліджень і досліджень на людині та показання щодо застосування лікарських засобів проти опортуністичних інфекцій під час вагітності** (Остання оновлена редакція від 7 травня 2013 року; остання перевірена редакція від 7 травня 2013 року)

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у людей	Рекомендоване застосування у людей під час вагітності
Ацикловір	B	Не тератогенний у мишей, щурів, кроликів на рівнях людини. Великий досвід під час вагітності (> 700 випадків застосування в першому триместрі, внесених до реєстру); добре переноситься.	Лікування частих або тяжких спалахів симптоматичного герпесу або вітряної віспи
Адефовір	C	Відсутність збільшення частоти вад розвитку при дозах, вищих у 23 рази (щури) і у 40 разів (кролики) за дозу у людини. Обмежений досвід застосування у людей під час вагітності.	Не рекомендується через обмежені дані під час вагітності. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності: <a href="http://www.APRegistry.com">http://www.APRegistry.com</a>
Альбендазол	C	Ембріотоксичний і тератогенний (вади розвитку скелета) у щурів і кроликів, але не у мишей або корів. Обмежений досвід застосування під час вагітності у людей.	Не рекомендується, особливо в першому триместрі. Первинною терапією у разі мікроспоридіозу під час вагітності має бути АРТ.
Амікацин	C	Не тератогенний у мишей, щурів, кроликів. Теоретичний ризик ототоксичності у плода; зареєстровано при застосуванні стрептоміцину, але не амікацину.	ТБ із лікарською стійкістю, тяжкі інфекції MAC
Амоксицилін/амокс. клавулат та Ампіцилін/сульбактам	B	Не тератогенний у тварин. Великий досвід застосування під час вагітності у людей свідчить про відсутність збільшення частоти небажаних ефектів.	Чутливі бактеріальні інфекції
Амфоцетирин В	B	Не тератогенний у тварин або у досвіді застосування у людини. Кращий за азолові протигрибкові засоби в першому триместрі, якщо очікується подібна ефективність.	Документально описані інвазивні грибові захворювання
Похідні сурми, п'ятивалентні (стібоглокона т, меглюмін)	Не схвалено FDA	Сурма не є тератогенною у щурів, курчат, овець. Зареєстровано три випадки використання під час вагітності у людей в другому триместрі з хорошим результатом. Маркований як протипоказаний при вагітності.	Терапія лейшманіозу внутрішніх органів, що не реагує на амфотерицин В або пентамідин.
Артесунат, артемизинин, артемизинин-люмефантрин	C	Ембріотоксичність, серцево-судинні та скелетні аномалії у щурів і кроликів. Ембріотоксичні у мавп. Досвід застосування у людини, передусім у другому і третьому триместрах, не виявив підвищену частоту небажаних явищ.	Рекомендовані ВООЗ в ролі терапії першої лінії в другому/ третьому триместрі для лікування <i>P. falciparum</i> і тяжкої малярії. В очікуванні більшої кількості даних, використовувати для боротьби проти малярії в першому триместрі, тільки якщо інші лікарські засоби недоступні або неефективні. Повідомляти про випадки застосування до Реєстру



			ВООЗ щодо випадків прийому протималярійних лікарських засобів під час вагітності.
<b>Атоваквон</b>	C	Не тератогенний у щурів або кроликів, обмежений досвід застосування у людей	Альтернативний засіб для лікування РСР, <i>Toxoplasma gondii</i> , малярії
<b>Азитроміцин</b>	B	Не тератогенний у тварин. Помірний досвід застосування під час вагітності у людей свідчить про відсутність небажаних ефектів.	Лікарський засіб першої лінії для профілактики чи лікування МАС (з етамбутолом), інфекції <i>Chlamydia trachomatis</i> під час вагітності.
<b>Азтреонам</b>	B	Не тератогенний у щурів, кроликів. Обмежений досвід застосування у людей, але інші бета-лактамі антибіотики не були пов'язані з несприятливими результатами вагітності	Чутливі бактеріальні інфекції
<b>Бензнідазол</b>	Не схвалено FDA	Немає досліджень на тваринах. Збільшення хромосомних аберацій у дітей при лікуванні; невизначене значення. Відсутні дані про застосування під час вагітності у людини.	Не показаний для лікування хронічної інфекції <i>T cruzi</i> під час вагітності. Зверніться за консультацією до експертів при гострій або симптоматичній інфекції під час вагітності, які потребують лікування.
<b>Боцепревір</b>	B	Не тератогенний у щурів, кроликів. Відсутні дані про досвід застосування у людей під час вагітності.	Лікування гепатиту С зараз, як правило, не призначене під час вагітності.
<b>Капреоміцин</b>	C	Збільшення скелетних варіацій у щурів. Обмежений досвід застосування у людей під час вагітності; теоретичний ризик ототоксичності у плода.	ТБ із лікарською стійкістю
<b>Каспофунгін</b>	C	Ембріотоксичний, скелетні дефекти у щурів, кроликів. Немає досвіду застосування у людини.	Інвазивні інфекції <i>Candida</i> або <i>Aspergillus</i> , рефракторні до амфотерицину і азолів.
<b>Цефалоспори ни</b>	B	Не тератогенний у тварин. Великий досвід застосування під час вагітності у людей свідчить про відсутність збільшення частоти небажаних ефектів.	Бактеріальні інфекції; альтернативне лікування проти МАС
<b>Хлорохін</b>	C	Пов'язаний із анофтальмією, мікро-офтальмією при ембріотоксичних дозах у тварин. Не пов'язаний із підвищеним ризиком під час вагітності у людей у дозах, що використовуються для боротьби проти малярії.	Лікарський засіб вибору для профілактики малярії і лікування чутливих видів під час вагітності.
<b>Цідофовір</b>	C	Ембріотоксичний і тератогенний (менінгоцеле, скелетні аномалії) у щурів і кроликів. Немає досвіду застосування під час вагітності у людей.	Не рекомендується
<b>Ципрофлокса цин, інші хінолони</b>	C	Артропатія у молодих тварин; не ембріотоксичний або тератогенний у мишей, щурів, кроликів або мавп. Більше 1100 випадків використання хінолонів у людей під час вагітності не були пов'язані з артропатією або вродженими дефектами.	Тяжкі інфекції МАС; ТБ із множинною лікарською стійкістю, сибірка, бактеріальні інфекції
<b>Кларитроміц ин</b>	C	Серцево-судинні дефекти виявлені в одному виді щурів і вовча паща у мишей при високих дозах, не тератогенний у	Лікування або вторинна профілактика МАС, якщо всі інші засоби неефективні

		кроликів або мавп. У двох дослідженнях у людей, кожен з > 100 випадками застосування під час першого триместру вагітності, не виявлено збільшення дефектів, однак в одному дослідженні виявлено збільшення спонтанних абортів.	
<b>Кліндаміцин</b>	<b>B</b>	Відсутні занепокоєння, пов'язані з вагітністю у дослідженнях на тваринах або у людей.	Лікування анаеробних бактеріальних інфекцій і застосування з хініном для лікування малярії, стійкої до хлорохіну; альтернативний лікарський засіб для вторинної профілактики енцефаліту, спричиненого <i>Toxoplasma</i>
<b>Клофазимін</b>	<b>C</b>	Не тератогенний у мишей, щурів або кроликів. Обмежений досвід застосування (19 випадків); жодних аномалій не виявлено, однак повідомлялось про червоно-коричневе забарвлення шкіри у декількох немовлят, які зазнали впливу лікарського засобу під час вагітності.	Без показань.
<b>Клотримазол, пастилки</b>	<b>C</b>	Не тератогенний у тварин у дозах, очікуваних для лікування орального або вагінального <i>Candida</i> . Без збільшення частоти несприятливих результатів вагітності при вагінальному застосуванні.	Оральні і вагінальні інфекції <i>Candida</i> та профілактика
<b>Циклосерин</b>	<b>C</b>	Не тератогенний у щурів. Немає даних щодо досліджень у людей.	ТБ із лікарською стійкістю
<b>Дапсон</b>	<b>C</b>	Немає даних для тварин. Обмежений досвід застосування у людини свідчить про відсутність тератогенності; може витіснити білірубін у новонароджених, збільшуючи ризик ядерної жовтяниці. Зареєстровані випадки гемолітичної анемії у плода/дитини при лікуванні матері.	Альтернативний вибір для первинної або вторинної профілактики пневмоцистної пневмонії
<b>Дифеноксилат</b>	<b>C</b>	Обмежений досвід застосування у тварин і людини свідчить про відсутність тератогенності	Симптоматичне лікування діареї
<b>Доксициклін, інші тетрацикліни</b>	<b>D</b>	Ризик печінкової токсичності збільшується при застосуванні тетрацикліну під час вагітності; забарвлення кісток і зубів плода забороняє використовувати під час вагітності.	Без показань
<b>Емтрицитабін</b>	<b>B</b>	Відсутні занепокоєння щодо застосування під час вагітності через обмежені дані у тварин і людини.	В межах повністю супресивної комбінованої антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ-інфекції, гепатиту В. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності: <a href="http://www.APRegistry.com">http://www.APRegistry.com</a> .
<b>Ентекавір</b>	<b>C</b>	Дані у тварин свідчать про відсутність тератогенності у дозах для людини;	Не рекомендується через обмежені дані про застосування під час

		обмежений досвід застосування під час вагітності у людей.	вагітності. Використовуйте в межах повністю супресивної комбінованої антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ-інфекції, гепатиту В. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності: <a href="http://www.APRegistry.com">http://www.APRegistry.com</a> .
<b>Еритроміцин</b>	<b>В</b>	Гепатотоксичність при застосуванні еритроміцину естолату під час вагітності; інші форми прийнятні; без ознак тератогенності	Бактеріальні та хламідійні інфекції
<b>Етамбутол</b>	<b>В</b>	Тератогенний при високих дозах у мишей, щурів, кроликів. Жодних ознак тератогенності у 320 випадках використання у людей для лікування туберкульозу.	Активна форма ТБ і лікування МАС; уникати застосування під час першого триместру, якщо це можливе
<b>Етіонамід</b>	<b>С</b>	Підвищена частота вад (пупкова грижа, екзенцефалія, вовча паща) у щурів, мишей і кроликів при високих дозах; не спостерігається при звичайних дозах у людей. Обмежені дані у людей; зареєстровані випадки вад з боку ЦНС.	Активна форма ТБ; уникати застосування під час першого триместру, якщо це можливе
<b>Фамцикловір</b>	<b>В</b>	Без ознак тератогенності у щурів або кроликів, обмежений досвід застосування у людей	Рецидивний генітальний герпес і первинна інфекція вітряної віспи. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому фамвіру під час вагітності (1-888-669-6682).
<b>Флуконазол</b>	<b>С</b>	Аномальне окостеніння, структурні дефекти у щурів, мишей при високих дозах. Зареєстровані звіти про рідкісні моделі черепно-лицевих, скелетних та інших порушень у п'яти немовлят, народжених у чотирьох жінок при тривалому впливі під час вагітності; відсутнє підвищення частоти дефектів, що спостерігалися у ряді досліджень після лікування однократною дозою.	Однократна доза може використовуватись для лікування вагінального кандидозу, хоча місцеве лікування є кращим. Не рекомендується для профілактики на ранніх термінах вагітності. Може використовуватись для лікування інвазивних грибкових інфекцій після першого триместру; амфотерицин В є кращим у першому триместрі, якщо очікується подібна ефективність.
<b>Флуцитозин</b>	<b>С</b>	Лицеві ущелини та скелетні дефекти у щурів; вовча паща у мишей, без дефектів у кроликів. Немає повідомлень про використання у першому триместрі вагітності у людини; може метаболізуватися до 5-фторурацилу, який є тератогенним у тварин і, можливо, у людей.	Використовуйте після першого триместру, за показаннями, у разі загрозливих для життя грибкових інфекцій.
<b>Фоскарнет</b>	<b>С</b>	Скелетні варіації у щурів, кроликів і гіпоплазію емалі зубів у щурів. Одиничний	Альтернативні засоби для лікування або вторинної профілактики

		випадок використання під час вагітності у людини у третьому триместрі.	загрозової для життя або загрозової для зору ЦМВ-інфекції.
<b>Фунагілін</b>	Не схвалено FDA	Спричиняв повне знищення приплоду або затримку розвитку у щурів, залежно від часу введення. Немає даних про застосування під час вагітності у людини.	Розчин для зовнішнього застосування може використовуватись для очних інфекцій, спричинених мікроспоридіями.
<b>Ганцикловір, валганцикловір</b>	C	Ембріотоксичний у кроликів і мишей; тератогенний у кроликів (вовча паща, анофтальмії, апластичні нирки і підшлункова залоза, гідроцефалія). Зареєстровані випадки безпечного використання під час вагітності у людей після трансплантації, лікування ЦМВ у плода.	Лікування або вторинна профілактика загрозової для життя або загрозової для зору ЦМВ-інфекції. Кращий лікарський засіб для лікування у дітей.
<b>Імпінем, меропінем</b>	C/B	Не тератогенний у тварин; обмежений досвід застосування у людей.	Серйозні бактеріальні інфекції
<b>Іміквімод</b>	B	Не тератогенний у щурів і кроликів; 8 зареєстрованих випадків застосування у людини, тільки 2 у першому триместрі.	Через обмежений досвід рекомендуються інші методи лікування, як-от кріотерапія або трихлороцтова кислота, для видалення бородавок під час вагітності.
<b>Вакцина для профілактики грипу</b>	C	Не тератогенний. Живі вакцини, зокрема інтраназальні вакцини для профілактики грипу, протипоказані при вагітності.	Всі вагітні жінки повинні отримувати ін'єкційні вакцини для профілактики грипу, через підвищений ризик ускладнень від грипу під час вагітності. В ідеалі, ВІЛ-інфіковані жінки повинні бути на АРТ до вакцинації, щоб обмежити потенційне збільшення рівня РНК ВІЛ при імунізації.
<b>Інтерферони (альфа, бета, гамма)</b>	C	Абортивний при високих дозах у мавп, мишей; не тератогенний у мавп, мишей, щурів чи кроликів. Зареєстровано близько 30 випадків використання інтерферону-альфа під час вагітності; 14 – в першому триместрі без підвищення частоти аномалій; можливий підвищений ризик внутрішньоутробної затримки росту.	Не призначений. Лікування HCV наразі зазвичай не рекомендується під час вагітності.
<b>Ізоніазид</b>	C	Не тератогенний у тварин. Можливий підвищений ризик гепатотоксичності під час вагітності; профілактично піридоксин, 50 мг/день, слід застосовувати для запобігання нейротоксичності у матері та плода.	Активна форма ТБ; профілактика впливу або форсована реакція (skin test conversion)
<b>Ітраконазол</b>	C	Тератогенний у щурів і мишей при високих дозах. Зареєстровані випадки черепно-лицевих, скелетних аномалій у людини при тривалому впливі флуконазолу під час вагітності; жодного збільшення частоти дефектів не було виявлено серед більш ніж 300 дітей,	Тільки у разі документально описаної системної грибкової хвороби, а не профілактики. Розглянути можливість використання амфотерицину В у першому триместрі, якщо очікується подібна ефективність.

		народжених після впливу ітраконазолу у першому триместрі.	
<b>Канаміцин</b>	D	Пов'язана з клишоногістю у мишей, змінами внутрішнього вуха у багатьох видів. Втрата слуху в 2,3% із 391 дитини після тривалої внутрішньоутробної терапії.	ТБ із лікарською стійкістю
<b>Кетоконазол</b>	C	Тератогенний у щурів, підвищення частоти внутрішньоутробної смерті у мишей, кроликів. Пригнічує синтез андрогенів і кортикостероїдів; може впливати на розвиток статевих органів у плода чоловічої статі; зареєстровані випадки черепно-лицевих, скелетних аномалій у людини при тривалому впливі флуконазолу під час вагітності.	Жодних
<b>Ламівудин</b>	C	Не тератогенний у тварин. Без даних про тератогенність серед > 3700 випадків застосування у першому триместрі, зареєстрованих у Реєстрі випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності	Терапія ВІЛ та гепатиту В, тільки у межах повністю супресивної комбінованої антиретровірусної терапії. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності: <a href="http://www.APRegistry.com">http://www.APRegistry.com</a> :
<b>Лейковорін (фолієва кислота)</b>	C	Запобігає розвитку вроджених дефектів, пов'язаних із вальпроєвою кислотою, метотрексатом, фенітоїном, аміноптерином на тваринних моделях. Немає доказів шкідливого впливу під час вагітності у людини.	Використовуйте з піриметаміном, якщо використання піриметаміну не можна уникнути.
<b>Лінезолід</b>	C	Не тератогенний у тварин. Зниження маси плода і виживання новонароджених при впливі на людину, можливо, пов'язані з материнською токсичністю. Обмежений досвід застосування у людини.	Серйозні бактеріальні інфекції
<b>Лоперамід</b>	B	Не тератогенний у тварин. Одне дослідження не зафіксувало жодного підвищення частоти вроджених дефектів у дітей, народжених у 89 жінок, які вживали лікарський засіб протягом першого триместру,; натомість інше дослідження свідчить про можливий підвищений ризик гіпоспадії при застосуванні у першому триместрі, але потрібне підтвердження.	Симптоматичне лікування діареї після першого триместру
<b>Мєфлохін</b>	C	Дані у тварин і дані у людей свідчать про відсутність підвищеного ризику вроджених дефектів, але частота викиднів і мертвонародження може підвищуватися.	Друга лінія терапії хлорохін-стійкої малярії під час вагітності, якщо хініну/ кліндаміцину немає або не переноситься. Щотижня як профілактика у регіонах із хлорохін-резистентною малярією.
<b>Мєглумін</b>	Не схвалено FDA	Дивись "Похідні сурми, п'ятивалентний"	

<b>Метронідазол</b>	B	Численні дослідження свідчать про відсутність тератогенності. Дослідження серед кількох сотень жінок, які застосовували лікарський засіб у першому триместрі, не виявило підвищення частоти вроджених вад.	Анаеробні бактеріальні інфекції, бактеріальний вагіноз, трихомоніаз, лямбліоз, амебіаз
<b>Мікафунгін</b>	C	Тератогенний у щурів; без досвіду застосування у людини.	Не рекомендується
<b>Мілтефозін</b>	Не схвалено FDA	Ембріотоксичний у щурів, кроликів; тератогенний у щурів. Немає досвіду застосування у людини.	Не рекомендується
<b>Ніфуртимокс</b>	Не схвалено FDA	Не тератогенний у мишей і щурів. Збільшення хромосомних аберацій у дітей, які отримують лікування; невизначене значення. Відсутній досвід застосування у людини під час вагітності.	Не призначений при хронічній інфекції; отримати консультацію експертів у разі гострої інфекції або симптоматичної реактивації <i>T cruzi</i> під час вагітності.
<b>Нітазоксанід</b>	B	Не тератогенний у тварин; немає даних у людини	Тяжкий симптоматичний криптоспоридіоз після першого триместру
<b>Парааміносаліцилова кислота (PAS)</b>	C	Дефекти потиличної кістки в одному дослідженні у щурів; не тератогенний у кроликів. Можливе збільшення кінцівки, вушні аномалії в одному дослідженні серед 143 випадків застосування в першому триместрі вагітності; без виявлених особливостей дефектів, декілька досліджень не виявили підвищений ризик.	ТБ із лікарською стійкістю
<b>Паромоміцин</b>	C	Не тератогенний у мишей і кроликів. Обмежений досвід застосування у людей, але погана пероральна абсорбція робить малоімовірними токсичність, тератогенність.	Амебні кишкові інфекції, можливо, криптоспоридіози
<b>Пеніцилін</b>	B	Не тератогенний у декількох видів тварин. Величезний досвід використання під час вагітності у людей свідчить про відсутність тератогенності, інших несприятливих наслідків.	Сифіліс, інші чутливі бактеріальні інфекції
<b>Пентамідин</b>	C	Ембріоцидний, але не тератогенний у щурів, кроликів при системному застосуванні. Обмежений досвід системного застосування під час вагітності.	Альтернативна терапія для РСР і лейшманіозу.
<b>Піперацилін-тазобактам</b>	B	Не тератогенний в обмежених дослідженнях на тваринах. Обмежений досвід під час вагітності, але загалом пеніциліни вважаються безпечними.	Бактеріальні інфекції
<b>Пневмококов а вакцина</b>	C	Відсутні дослідження під час вагітності у тварин. Полісахаридні вакцини, як правило, вважаються безпечними під час вагітності. Добре переносилася в третьому триместрі досліджень.	Початкова або бустерна доза для профілактики інвазивних пневмококових інфекцій. ВІЛ-інфіковані вагітні жінки повинні отримувати АРТ до вакцинації, щоб обмежити потенційне збільшення рівня РНК ВІЛ при імунізації.

<b>Подофілін, подофілокс</b>	C	Збільшення смертності ембріонів і плода у шурів, мишей, але не є тератогенним. Зареєстровані летальні випадки серед матерів, плода після використання смоли подофіліну під час вагітності; немає явного збільшення вроджених вад при застосуванні у першому триместрі.	Оскільки існують альтернативні методи лікування гострих кондилом під час вагітності, використання не рекомендується; випадкове використання на ранніх термінах вагітності не є показанням для переривання вагітності.
<b>Посаконазол</b>	C	Ембріотоксичний у кроликів; тератогенний у шурів при схожому застосуванні у людини. Немає досвіду застосування під час вагітності у людини.	Не рекомендується
<b>Преднізон</b>	B	Дозозалежний підвищений ризик вовчої пащі у мишей, кроликів, хом'ячків; дозозалежне збільшення статевих аномалій у мишей. Дані у людини неузгоджені щодо підвищення ризику вовчої щелепи. Ризик затримки росту, низької ваги при народженні може підвищуватися при хронічному використанні; здійснювати моніторинг гіперглікемії при використанні у третьому триместрі.	Додаткова терапія при тяжкій РСР; багато інших показань, не пов'язаних із ВІЛ
<b>Примахін</b>	C	Немає даних у тварин. Обмежений досвід застосування під час вагітності у людини; теоретичний ризик гемолітичної анемії, якщо плід має дефіцит ГбФД.	Альтернативна терапія для РСР, хлорохін-стійкої малярії
<b>Прогуаніл</b>	C	Не тератогенний у тварин. Широко використовується в малярія-ендемичних регіонах, без чіткого збільшення несприятливих результатів.	Альтернативна терапія і профілактика малярії, спричиненої <i>P. falciparum</i>
<b>Піразинамід</b>	C	Не тератогенний у шурів, мишей. Обмежений досвід застосування під час вагітності у людини.	Активна форма ТБ
<b>Приметамін</b>	C	Тератогенний у мишей, шурів, хом'яків (вовча паща, вади розвитку нервової трубки і аномалії кінцівок). Обмежені дані у людини свідчать про відсутність підвищеного ризику вроджених дефектів; будучи антагоністом фолієвої кислоти, слід використовувати з лейковоріном.	Лікування та вторинна профілактика токсоплазменного енцефаліту; альтернативне лікування РСР
<b>Хінідин глюконат</b>	C	Зазвичай вважається безпечним під час вагітності; високі дози пов'язані з передчасними пологамі. Повідомлялося про один випадок ушкодження VIII нерва у плода.	Альтернативне лікування малярії, контроль аритмій у плода
<b>Хінін сульфат</b>	C	Високі дози, які часто вважаються абортивними, були пов'язані з вродженими вадами, особливо з глухотою у людей і тварин. Терапевтичні дози не були пов'язані з підвищеним ризиком вад у організмі людини або тварин. Здійснювати моніторинг гіпоглікемії.	Лікування хлорохін-стійкої малярії

<b>Рибавірин</b>	X	Дозозалежний ризик численних дефектів (черепно-лицеві, центральної нервової системи, опорно-рухової системи, анофтальмія) у щурів, мишей, хом'яків, починаючи з доз, нижчих за дози у людини. Звіти про лікування протягом другої половини вагітності у дев'яти жінок без інцидентів; перші 49 випадків у реєстрі свідчать про відсутність підвищеного ризику, але дані обмежені.	Протипоказаний на ранніх термінах вагітності; немає чітких показань під час вагітності. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому рибавірину під час вагітності за телефоном (800) 593-2214 або на сайті <a href="http://www.ribavirinpregnancyregistry.com">www.ribavirinpregnancyregistry.com</a>
<b>Ріфабутін</b>	B	Не тератогенний у щурів і кроликів; не викликає особливих занепокоєнь щодо застосування під час вагітності у людини	Лікування або профілактика МАС, активна форма ТБ
<b>Рифампіцин</b>	C	Тератогенний у високих дозах у мишей (вовча паща) і щурів (розщеплення хребта), але не у кроликів. Немає чітких даних щодо тератогенності для людини.	Активна форма ТБ
<b>Стрептоміцин</b>	D	Не тератогенний у мишей, щурів, морських свинок. Можливий підвищений ризик глухоти та пошкодження VIII нерва; жодних даних про інші дефекти.	Альтернативна терапія для активної форми ТБ
<b>Сульфадіазин</b>	B	Сульфаніламід тератогенні у деяких дослідженнях на тваринних моделях. Немає чітких даних про тератогенність у людини; можливе збільшення частоти жовтяниці, ядерна жовтяниця, якщо використовувати незадовго до пологів.	Вторинна профілактика токсоплазменного енцефаліту
<b>Телапревір</b>	B	Не тератогенний у мишей, щурів. Відсутні дані про застосування під час вагітності у людини.	Лікування гепатиту С зараз, як правило, не призначене під час вагітності.
<b>Телбівудін</b>	B	Не тератогенний у щурів, кроликів. Обмежений досвід застосування під час вагітності у людини.	Не рекомендується через обмежені дані про застосування під час вагітності. Використовувати у межах повністю супресивної комбінованої антиретровірусної терапії. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності: <a href="http://www.APRegistry.com">http://www.APRegistry.com</a>
<b>Тенофовір</b>	B	Немає даних про вроджені дефекти у щурів, кроликів або мавп за використання у високих дозах; хронічне введення молодим тваринам декількох видів у дозах, що в 6-50 разів перевищують дози у людини, призвело до дозоспецифічних кісткових змін, починаючи зі зменшення мінеральної щільності до тяжкої остеомалачії і переломів. Клінічні дослідження на людях (особливо дітях) показують демінералізацію кісток при хронічному використанні; клінічне	Складова повністю супресивної комбінованої антиретровірусної терапії. Повідомляйте про випадки застосування під час вагітності до Реєстру випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності: <a href="http://www.APRegistry.com">http://www.APRegistry.com</a>



		значення невідоме. Жодних даних про збільшення частоти вроджених вад у майже 2000 випадків застосування у першому триместрі вагітності у жінок.	
<b>Трихлороцтова кислота, біхлороцтова кислота</b>	Не оцінені	Немає досліджень. Застосовується місцево, тому не очікується жодної системної абсорбції.	Місцева терапія нецервікальних генітальних бородавок.
<b>Трифлуридин</b>	C	Не тератогенний у щурів, кроликів. Мінімальна системна абсорбція очікується при місцевому очному застосуванні.	Місцевий засіб для лікування очної інфекції герпесу
<b>Триметоприм - сульфаметокс азол</b>	C	Тератогенний у щурів і мишей. Можливе збільшення частоти вроджених вад серця, лицевих ущелин, дефектів нервової трубки і сечовивідної системи при використанні в першому триместрі. Незрозуміло, чи вищі рівні фолієвої кислоти знижують ризик. Теоретичний ризик підвищеного білірубину у новонароджених, якщо використовувати незадовго до пологів.	Терапія РСР під час вагітності. Первинна та вторинна профілактика РСР у другому/ третьому триместрі; розглянути можливість застосування аерозольного пентамідину у першому триместрі. Рекомендоване ультразвукове дослідження плода у 18-20 тижнів після застосування у першому триместрі вагітності.
<b>Валацикловір</b>	B	Не тератогенний у мишей, щурів та кроликів. Досвід застосування валацикловіру під час вагітності обмежений; проліки ацикловіру, який вважається безпечним для застосування під час вагітності.	Лікування інфекцій, спричинених HSV і вірусом вітряної віспи, під час вагітності
<b>Ванкоміцин</b>	C	Не тератогенний у щурів, кроликів. Обмежений досвід застосування у людини.	Серйозні бактеріальні інфекції
<b>Вориконазол</b>	D	Ембріотоксичний у щурів, кроликів. Тератогенний у щурів (вовча паща, гідронефроз і дефекти окостеніння). Немає досвіду використання у людини.	Не рекомендується

**Скорочення:** АРТ = антиретровірусна терапія; АРВ = антиретровірусний; ЦМВ = цитомегаловірус; ЦНС = центральна нервова система; FDA = управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів; Г6ФД = глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; HBV = вірус гепатиту В; HCV = вірус гепатиту С; HSV = вірус простого герпесу; MAC = *Mycobacterium avium* complex; РСР = пневмонія, спричинена *Pneumocystis*; ТБ = туберкульоз; нерв VIII = присінково-завитковий нерв; ВООЗ = Всесвітня організація охорони здоров'я

**Таблиця 9. Графік імунізації у ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)-інфікованих дорослих**

(Остання оновлена редакція від 7 травня 2013 року; остання перевірена редакція від 7 травня 2013 року)

<b>ВАКЦИНА ▼ ПОКАЗАННЯ ►</b>	<b>ВІЛ-інфекція Число CD4+ Т лімфоцитів &lt; 200 клітин/мкл</b>	<b>ВІЛ-інфекція Число CD4+ Т лімфоцитів ≥ 200 клітин/мкл</b>
Для профілактики грипу*	<b>1 доза ІV<sup>†</sup> щорічно</b>	
Для профілактики правця, дифтерії, коклюшу (Td/Tdap)*	<b>Замінити 1-кратну дозу Tdap на бустерну Td; потім повторно вводити Td кожні 10 років</b>	
Для профілактики вітряної віспи*	<b>Протипоказано</b>	<b>2 дози</b>
Вірус папіломи людини (HPV) Жінки*	<b>3 дози до віку 26 років</b>	
Вірус папіломи людини (HPV) Чоловіки*	<b>3 дози до віку 26 років</b>	
Оперізувальний лишай	<b>Протипоказано</b>	
Кір, свинка, краснуха (MMR) *	<b>Протипоказано</b>	<b>1 або 2 дози</b>
Пневмококова полісахаридна (PPSV23)	<b>1 доза з бустерною дозою через 5 років</b>	
Пневмококова 13-валентна кон'югована (PCV13)*	<b>1 доза</b>	
Менінгококова*	<b>1 або більше доз</b>	
Гепатит А*	<b>2 дози</b>	
Гепатит Б*	<b>3 дози</b>	

\*Входить до Програми компенсації у разі отримання шкоди під час вакцинації

<sup>†</sup>ІV-інактивована протигрипозна вакцина. LAIV (жива ослаблена вакцина проти грипу) не рекомендується для ВІЛ-інфікованих осіб

	Для усіх осіб у цій категорії, які відповідають віковим вимогам та у яких відсутні записи про вакцинацію або відсутні ознаки попередніх інфекцій; вакцина для профілактики оперізувального лишая не рекомендується зважаючи на попередні епізоди	
	Рекомендовано, якщо є інші фактори ризику (наприклад, на основі медичних, професійних, пов'язаних зі стилем життя або інших показань)	
	Без рекомендацій	

Взято з Графіка імунізації у дорослих Консультативного комітету з практики імунізації (AGP) 2013. Резюме вакцин, що використовуються у графіку імунізації у дорослих, та їхні первинні показання, небажані ефекти і протипоказання можна знайти за адресою: [www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/mmwr-aduk-schedule.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/mmwr-aduk-schedule.pdf). Для отримання більш детальної інформації про імунізації осіб з ВІЛ-інфекцією проти грипу, пневмококового захворювання, гепатиту Б, вірусу папіломи людини, вітряної віспи та гепатиту А, зверніться до розділу про конкретне захворювання у тексті та в таблиці 1. Для отримання додаткової інформації про ці та інші вакцини (правець, дифтерія, кашлюк, кір, епідемічний паротит, краснуха, менінгококова інфекція), зверніться до рекомендацій АСІР за адресою: [www.cdc.gov/vaccines/pubs/adp-listhtm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/adp-listhtm).

## Додаток А. Рекомендації, що допоможуть ВІЛ-інфікованим пацієнтам уникнути зараження або інфікування опортуністичними патогенами

(Останнє оновлення 7 травня 2013 р.; остання перевірка 7 травня 2013 р.)

### Статеві інфекції

Латексні презервативи для чоловіків, при постійному та правильному використанні під час кожного статевому акту, є досить ефективним засобом для запобігання передачі ВІЛ статевим шляхом та можуть знизити ризик зараження іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПКСШ), зокрема хламідіоз, гонорея та трихомоніаз (<http://www.cdc.gov/condomeffectiveness/latex.htm>). Правильне та постійне використання латексних презервативів не тільки знижує ризик передачі ВІЛ, але може знизити ризик передачі вірусу простого герпесу, сифілісу та м'якого шанкру, коли уражена зона або потенційне місце інфекції закрито, хоча дані стосовно цього ефекту більш обмежені.<sup>1,2</sup> Виявляється також, що презервативи для чоловіків зменшують ризик передачі захворювань, асоційованих із папіломо-вірусом людини (тобто, генітальні бородавки, рак шийки матки), чим зменшують негативні наслідки зараження ВПЛ. Незважаючи на те, що дані для презервативів для жінок обмежені, жінки повинні розглянути можливість їхнього використання для запобігання ПКСШ та зниження ризику передачі ВІЛ.<sup>3</sup> Сперміциди, що містять ноноксинол-9, неефективні для профілактики зараження ВІЛ/ПКСШ<sup>4-6</sup> та можуть збільшити ризик передачі інфекції неінфікованим партнером.<sup>7,8</sup> Ноноксинол-9 **не слід використовувати** використані як бактерицидний засіб або лубрикант під час вагінального або анального статевому акту.

Як і при багатьох опортуністичних інфекціях, що передаються нестатевим шляхом, інтеркурентні інфекції, що передаються статевим шляхом (особливо патогенні мікроорганізми, що викликають генітальні виразки, як-от простий герпес, сифіліс та м'який шанкр), можуть, якщо їх не лікувати, стимулювати зростання вірусного навантаження ВІЛ та, як наслідок, зменшувати кількість CD4 Т-лімфоцитів (CD4).<sup>9</sup> Крім того, розвиток ПКСШ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів вказує на ризиковану сексуальну поведінку, яка сприяє передачі ВІЛ іншим людям, ризик чого значно збільшується за наявності запалення статевих шляхів (наприклад, гонорея або хламідіоз) та виразкових хворобах статевих органів (наприклад, вірус простого герпесу-2 інфекції, сифіліс).<sup>9-14</sup> Всі ВІЛ-інфіковані, зокрема які не мають симптомів, повинні пройти перевірку стосовно початкового трихомоніазу у жінок; сифілісу, уrogenітальної гонореї та хламідіозу в чоловіків та жінок; а також гонореї ротової порожнини, гонореї прямої кишки та ректального хламідіозу у пацієнтів чоловічої статі, які повідомили про рецесивний секс в цих анатомічних місцях.<sup>15-17</sup> Методи тестування, що базуються на ампліфікації нуклеїнових кислот, є найбільш чутливими та специфічними методами діагностики аногенітальних, оральних та ректальних інфекцій хламідіозу та гонореї. Докладні рекомендації щодо специфічного тестування у ВІЛ-інфікованих осіб можна знайти на веб-сайті: <http://www.cdc.gov/std/treatment>. Усім сексуально активних пацієнтів обстеження слід проходити принаймні щорічно або частіше, залежно від індивідуального ризику або симптомів. На додаток до виявлення та лікування ПКСШ, лікарі повинні повідомляти про профілактику, обговорити сексуальну поведінку та поведінку при вживанні наркотиків, позитивно посилити безпечну поведінку, надати пацієнтам послуги, як-от лікування наркоманії, а також сприяти повідомленню, консультуванню та тестуванню партнера.

Для зменшення ризику зараження кишковими інфекціями (наприклад, криптоспоридіоз, шигельоз, кампілобацилярний ентерит, амебіаз, лямбліоз, венеричний лімфогранулематоз [LGV], сероварів *S. trachomatis*, гепатит А [HAV]), слід уникати специфічних видів статевих стосунків, які можуть призвести до потрапляння фекалій у ротову порожнину (наприклад, орально-анальний контакт). Особи, які бажають знизити ризик зараження, можуть розглянути можливість

використання захисних зубних прокладок або аналогічних бар'єрних методів для орально-анального та орально-генітального статевого контакту, заміни презервативу після анального статевого акту та використання гумових рукавичок під час анального контакту з використанням пальців. Часте миття рук та статевих органів теплою водою з милом під час та після акту, під час якого ці частини тіла контактують з фекаліями, може ще більше знизити ризик захворювання.

Статевий шлях передачі вірусу та інфекції гепатиту С (HCV) особливо поширений серед ВІЛ-інфікованих чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками (ЧСЧ).<sup>18-20</sup> ВІЛ-інфіковані ЧСЧ, які не знають, що інфіковані вірусом гепатиту С, та у яких спостерігається нове незрозуміле підвищення АЛТ, повинні перевіритися на наявність інфекції вірусу гепатиту С. ЧСЧ з високим рівнем ризику сексуальної поведінки або з діагнозом виразкових ППСШ потрібно запропонувати регулярне (наприклад, щорічне) обстеження на HCV.<sup>16</sup>

HAV може передаватися статевим шляхом, тому для всіх сприйнятливих ЧСЧ, а також інших осіб, які мають показання для HAV-вакцинації (наприклад, ін'єкційні наркомани, особи з хронічними захворюваннями печінки або особи, які інфіковані вірусом гепатиту В [HBV]) рекомендується вакцинація. Вакцинація HAV також рекомендується для інших ВІЛ-інфікованих осіб (наприклад, споживачі ін'єкційних наркотиків, особи з хронічними хворобами печінки або особи, інфіковані вірусом гепатиту В або гепатиту С). Вакцинація від гепатиту В рекомендується для всіх сприйнятливих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. HBV-інфекція може виникнути, якщо на слизові оболонки потрапляє кров або біологічна рідина, яка містить кров, що може трапитись під час певних видів сексуального контакту. Слід нагадати ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які одночасно інфіковані гепатитом В або С, що використання латексних презервативів не тільки знижує ризик передачі ВІЛ-інфекції статевим партнерам, але також знижує ризик передачі інфекцій цих вірусних гепатитів.

### **Інфекції, що виникають у результаті ін'єкційної наркоманії**

Вживання ін'єкційних наркотиків – це комплексна поведінка, яка піддає ВІЛ-інфікованих осіб ризику зараження інфекціями HBV або HCV, додатковими та, можливо, стійкими до дії лікарських засобів штамів ВІЛ, а також іншими патогенними мікроорганізмами, що переносяться з кров'ю. Медичні працівники повинні оцінити готовність людини змінити свою поведінку та стимулювати види діяльності з навчання та підтримки, спрямовані на одужання. Потрібно порадити пацієнтам припинити використання ін'єкційних наркотиків та розпочати лікування наркотичної залежності, зокрема взяти участь у програмах профілактики рецидивів.<sup>21</sup>

Пацієнтам, які продовжують вживати ін'єкційні наркотики, медичні працівники повинні порадити дотримуватися таких практик:

- Ніколи не використовувати вдруге або не передавати іншим шприци, голки, воду або обладнання для приготування наркотиків; якщо приладдя для ін'єкції вже використовували інші особи; перед використанням його слід вимити розчином хлору (відбілювач) та водою.
- Використовувати тільки стерильні шприци та голки, отримані в авторитетному місці (наприклад, аптека або програми заміни використаних шприців).
- Використовувати стерильну (наприклад, кип'ячену) воду для приготування наркотиків, якщо це неможливо, використовувати чисту воду з надійного джерела (наприклад, свіжа водопровідна вода); використовувати новий або продезинфікований контейнер (наприклад, каструля) та новий фільтр (тобто вату) для приготування наркотиків.
- Перед введенням очистіть місце ін'єкції за допомогою нової спиртової серветки.
- Безпечно утилізуйте шприци та голки після одноразового застосування.

Потрібно провести вакцинацію всіх сприйнятливих ін'єкційних наркоманів проти інфекцій HBV та HAV. ВІЛ-інфіковані ін'єкційні наркомани, які не знають, що інфіковані вірусом гепатиту С, та у яких спостерігається нове незрозуміле підвищення аланінамінотрансферази, повинні перевіритися на наявність інфекції вірусу гепатиту С. Ін'єкційним наркоманам, які продовжують вживати наркотики, необхідно запропонувати регулярне (наприклад, щорічне) обстеження на HCV.

### **Інфекції, пов'язані з впливом навколишнього середовища та характером роботи**

Окремі види діяльності чи види зайнятості можуть збільшувати ризик зараження туберкульозом (ТБ). Вони включають перебування або роботу у виправних установах, притулках для бездомних та інших установах, визначених місцевими органами охорони здоров'я такими, що належать до групи високого ризику, а також волонтерська робота або робота в медичних закладах, де лікуються хворі на туберкульоз. Рішення, що стосуються ризику професійного захворювання на ТБ, повинні прийматися разом із медичним працівником, ґрунтуючись на таких чинниках, як конкретні обов'язки пацієнта на робочому місці, поширеності туберкульозу в суспільстві та спупеню вжитих запобіжних заходів, призначених для запобігання передачі туберкульозу на робочому місці. Ці рішення впливатимуть на частоту проведення обстежень пацієнта на туберкульоз.

Працівники дитячих садків та батьки дітей, які перебувають у дошкільних дитячих закладах, знаходяться у групі підвищеного ризику зараження від дітей цитомегаловірусною інфекцією, криптоспоридіозом та іншими інфекціями (наприклад, HAV, лямбліоз). Ризик інфікування можна зменшити, застосовуючи оптимальні правила гігієни (наприклад, миття рук з милом та водою або дезінфікуючими засобами для рук на основі спирту, якщо вода та мило недоступні) після контакту з фекаліями (наприклад, під час сповивання) та після контакту з сечею або слиною.

Професії, пов'язані з контактом із тваринами (наприклад, робота ветеринаром чи зайнятість у зоомагазинах, на фермах або бойнях), можуть підвищувати ризик зараження токсоплазмозом, криптоспоридіозом, сальмонельозом, кампілобактеріозом, інфекцією Bartonella, інфекцією кишкової палички та іншими інфекціями, що є проблемою для будь-якого організму з ослабленим імунітетом (наприклад, лептоспіроз, бруцельоз, бактерії роду Capnocytophaga). Однак наявні дані є недостатніми для обґрунтування рекомендацій для ВІЛ-інфікованих осіб, які працюють в таких установах. Використання захисних рукавичок та належної гігієни рук може знизити ризик зараження.

Для зниження ризику зараження криптоспоридіозом слід уникати контакту з молодими сільськогосподарськими тваринами, зокрема, тваринами з діареєю. Оскільки ґрунт та пісок можуть бути заражені токсоплазмою та Cryptosporidium parvum, особи, які широко контактують із цими матеріалами (наприклад, займаються садівництвом; грають у або очищують пісочниці) повинні ретельно мити руки з милом та водою після контактування. У районах, де гістоплазмоз є ендемічним захворюванням, пацієнти повинні уникати дій, які, як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком (наприклад, утворення пилу при роботі з поверхневим ґрунтом; очищення курників, які сильно забруднені компостом; зрушення ґрунту під місцями гніздування птахів; очищення, реконструкція або знесення старих будівель; спелеологія). У районах, де кокцидіодомікоз є ендемічним захворюванням, за можливості, пацієнти повинні уникати дій, пов'язаних із підвищеним ризиком, зокрема значного впливу під час обробки ґрунту (наприклад, місця риття котлованів для будівництва, пилові бурі тощо).

### **Інфекції, пов'язані з утриманням домашніх тварин**

Медичні працівники повинні повідомити ВІЛ-інфікованих осіб про потенційну небезпеку, що походить від утримання тварин. Однак слід усвідомлювати психологічні переваги утримання

домашніх улюбленців, тож не варто постійно радити ВІЛ-інфікованим особам розлучатися зі своїми домашніми тваринами. Зокрема медичні працівники повинні повідомляти ВІЛ-інфікованих пацієнтів про такі запобіжні заходи.

### **Загальні**

ВІЛ-інфіковані особи повинні уникати прямого контакту з фекаліями домашніх і безпритульних тварин. Якщо у тварини розвивається діарея, слід звернутися по ветеринарну допомогу. Якщо це можливо, ВІЛ-інфіковані особи повинні уникати контактів із хворими на діарею тваринами.

Уразі заведення нової домашньої тварини, ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні уникати тварин у віці < 6 місяців (або < 1 рік для кішок), а також тварин із діареєю. Оскільки санітарно-гігієнічні умови утримання тварин у розплідниках, зоомагазинах та притулках для тварин різняться, пацієнти повинні бути обережними при виборі домашніх тварин у цих закладах. Безпритульних тварин також слід уникати, особливо хворих на діарею.

Слід завжди одягати захисні рукавички при роботі з фекаліями або під час очищення місць, які, можливо, були забруднені фекаліями домашніх тварин. Пацієнти повинні мити руки після контактів із тваринами та перед їжею. Пацієнтам, особливо у яких кількість CD4 клітин становить < 200 клітин/мкл, слід уникати прямого контакту з фекаліями тварин, щоб зменшити ризик зараження токсоплазмозом, криптоспоридіозом, сальмонельозом, кампілобактеріозом, інфекціями *E. coli* та іншими інфекційними захворюваннями. ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні обмежити або уникати прямого контакту з телятами та ягнятами (наприклад, ферми, зоопарки). Перебуваючи в приміщеннях із цими тваринами, важливо звернути увагу на гігієну рук (тобто, миття рук з милом та водою або дезінфікуючими засобами для рук на основі спирту, якщо вода та мило недоступні) та уникати прямого контакту з фекаліями тварин.

Пацієнти не повинні дозволяти домашнім тваринам, зокрема кішкам, лизати відкриті рани пацієнтів та повинні уникати будь-яких укусів тварин. Пацієнти повинні одразу промивати всі укуси тварин, подрапини тварин або рани, що лизала тварина, з милом та водою та звернутися до лікаря. Може бути рекомендований курс антибактеріальної терапії, якщо рани помірного або важкого ступеня тяжкості, наприклад, із ураженням тканин та набряком, з пошкодженням кістки суглоба, проколами шкіри біля суглоба або безпосередньо самого суглоба.

### **Коти**

Пацієнти повинні знати, що утримання кішки може за певних обставин збільшити ризик зараження токсоплазмозом, інфекцією *Bartonella* та кишковими інфекціями. Пацієнтам, які обирають кішку, варто брати або купувати тварину у віці > 1 року та з хорошим станом здоров'я, щоб зменшити ризик зараження криптоспоридіозом, інфекцією *Bartonella*, сальмонельозом, кампілобактеріозом та інфекцією *E. coli*.

Кошачий лоток потрібно чистити щодня, і робити це повинні переважно ВІЛ-негативні, не вагітні особи; якщо цю роботу виконують ВІЛ-інфіковані пацієнти, вони повинні одягати рукавички та ретельно мити руки після цього, щоб зменшити ризик зараження токсоплазмозом. Для додаткового зниження ризику зараження токсоплазмозом ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні тримати кішок у приміщенні, не дозволяти їм полювати та не годувати їх сирим чи приготованим із неналежною термічною обробкою м'ясом. Незважаючи на це, видалення кігтів, зазвичай, не рекомендується, пацієнти повинні уникати дій, які можуть призвести до подрапин та укусів тварини, щоб зменшити ризик зараження інфекцією *Bartonella*. Пацієнти повинні також негайно промивати місця подрапин або укусів кішок та не дозволяти кішкам лизати відкриті порізи або рани пацієнтів. Догляд за котами має включати обробку від бліх, щоб зменшити ризик інфекції *Bartonella*. Обстеження тварин на токсоплазмоз або інфекцію *Bartonella* **не рекомендується**,

оскільки такі аналізи не можуть точно ідентифікувати тварин, які становлять наявний ризик зараження людини.

### ***Птахи***

Обстеження здорових птахів на наявність *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium*, або *Histoplasma capsulatum* не рекомендується.

### ***Інші***

ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні уникати або обмежувати контакти з рептиліями (наприклад, зміями, ящірками, ігуанами та черепахами), а також курчатами та каченятами через високий ризик зараження сальмонелою. Для зниження ризику зараження мікобактеріями *Mycobacterium marinum* під час чищення акваріума слід використовувати захисні рукавички. Варто уникати контакту з екзотичними тваринами (наприклад, приматами).

## **Інфекції, пов'язані з вживанням продуктів харчування та води**

### ***Продукти харчування***

Забруднені продукти харчування є поширеним джерелом кишкових інфекцій. Найчастіше передача відбувається при попаданні в організм недоварених продуктів харчування або в результаті перехресного забруднення харчових продуктів на кухні.

Медичні працівники повинні порадижити ВІЛ-інфікованим особам, особливо тим, у яких числом CD4 лімфоцитів становить < 200 клітин/мкл, не їсти сирі або недоварені яйця, включно з конкретними продуктами, які можуть містити сирі яйця (наприклад, окремі способи приготування голландського соусу, заправка для салату Цезар, домашні майонези, сирі печива та бісквітні тістечка, гоголь-моголь); сирі або недоварені м'ясо та морепродукти (сирі моллюски, зокрема); непастеризовані молочні продукти (поміж ними і молоко та сир); непастеризовані фруктові соки; та сирі паростки насіння (наприклад, паростки люцерни чи квасолі).

М'ясо та домашня птиця є максимально безпечними за умови відповідного приготування, що підтверджується за допомогою термометра. Чинні Настанови Департаменту сільського господарства США (USDA) ([http://www.fsis.usda.gov/Factsheets/Keep\\_Food\\_Safe\\_Food\\_Safety\\_Basics/index.asp](http://www.fsis.usda.gov/Factsheets/Keep_Food_Safe_Food_Safety_Basics/index.asp)) наголошують, що внутрішня температура приготування повинна бути щонайменше 145°F (63°C) для цільних шматків м'яса, 160°F (71°C) – для фаршу, за винятком птиці, а також 165°F (74°C) – для м'яса птиці; перед нарізанням та споживанням цілі шматки м'яса та птиці повинні охолонути не менше трьох хвилин. Особи з ослабленим імунітетом, які бажають максимально забезпечити безпечність приготованої м'ясної їжі, можуть використовувати такі рекомендації: внутрішня температура приготування їжі має бути принаймні 165°F (74°C) для всіх типів червоного м'яса та 180°F (82°C) для птиці. Якщо при приготуванні м'яса термометр не використовується, ризик захворювання знижується при споживанні м'яса та птиці, які не мають жодних слідів крові. Проте зміна кольору м'яса (наприклад, відсутність крові) не завжди збігається з належною внутрішньою температурою приготування. Опромінене м'ясо, якщо є, виключає ризик харчового походження кишкової інфекції. Слід уникати використання мікрохвиль як основного засобу приготування їжі з потенційно забруднених продуктів харчування (наприклад, м'ясо, хот-доги), оскільки процес приготування в мікрохвильовій печі нерівномірний.

Фрукти, овочі та зелень слід ретельно мити; медичні працівники можуть повідомити пацієнтові, що сільськогосподарська продукція є максимально безпечною за належного приготування.

Медичні працівники повинні порадижити ВІЛ-інфікованим особам уникати перехресного забруднення харчових продуктів. Приготування салату до початку приготування сирого м'яса або

інших сирих, потенційно забруднених продуктів харчування знижує ризик зараження. Сире м'ясо, зокрема хот-доги, та їхній сік не повинні вступати в контакт із іншими продуктами. Руки, обробні дошки, стільниці, ножі та інші предмети слід ретельно мити (переважно в посудомийній машині на гарячому циклі) після приготування сирих продуктів.

М'які сири (наприклад, фета, брі, камамбер, з блакитною пліснявою та мексиканський сир, як-от queso fresco), приготовлені делікатеси (зокрема м'ясна нарізка, салати, хумус, хот-доги, паштети) є потенційними джерелами інфекції *Listeria monocytogenes*, що може призвести до серйозних, навіть летальних, системних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із низькою кількістю клітин CD4; споживання цих продуктів слід уникати.

Не потрібно уникати твердих сирів, плавлених сирів, вершкового сиру, зокрема у скибочках та у вигляді спредів; сиру чи йогуртів; консервованих паштетів та м'ясних паст чи подібних продуктів тривалого зберігання. Уникайте споживання сирого або непастеризованого молока, зокрема козячого, або харчових продуктів, які містять непастеризоване молоко чи молочні продукти.

Додаткову та більш детальну інформацію щодо безпечної обробки та приготування продуктів харчування для пацієнтів з ВІЛ інфекцією можна знайти на веб-сайті Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm135844.htm>) та USDA ([http://www.fsis.usda.gov/pdf/food\\_safety\\_for\\_people\\_with\\_hiv.pdf](http://www.fsis.usda.gov/pdf/food_safety_for_people_with_hiv.pdf)).

### **Вода**

Пацієнти не повинні пити воду просто з озера або річки через ризик зараження криптоспоридіозом, лямбліозом та токсоплазмозом. Інфекції, що передаються через воду, можуть також розвинути в результаті ковтання води під час розваг. Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні уникати купання у воді, ймовірно забрудненій екскрементами людей або тварин, а також слід уникати ковтання води під час купання. Пацієнтам, особливо у яких число CD4 лімфоцитів становить < 200 клітин/мкл, слід також знати, що плавання або ігри в озерах, річках та океанах, а також у окремих басейнах, розважальних водних парках та декоративних фонтанах можуть стати джерелом зараження кишковими патогенами (наприклад, *Cryptosporidium*, лямблії, норовірус, *E. Coli*, що продукує токсин Шига), які викликають діарею та до яких ВІЛ-інфіковані пацієнти більш сприйнятливі.

Спалахи діарейних захворювань були пов'язані з питною водою з муніципального водопостачання. Під час спалахів або за інших ситуаціях, коли рекомендують кип'ятити воду, кип'ятіння води протягом > 1 хвилини виключає ризик передачі більшості вірусних, бактеріальних та паразитарних причин діареї, зокрема криптоспоридіозу. Використання субмікронних індивідуальних фільтрів для води (типи для будинків/офісів) або споживання бутильованої води може також зменшити ризик зараження внаслідок споживання водопровідної або криничної води.

Наявні дані є недостатніми для того, щоб рекомендувати всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам кип'ятити чи іншим чином уникати споживання водопровідної води поза умовами епідемії. Однак особи, які бажають самостійно вжити заходів щодо зниження ризику зараження криптоспоридіозом, який передається через воду, можуть дотримуватись рекомендованих під час епідемії дій. Подібні рішення краще приймати разом із медичним працівником. Особи, які хочуть використовувати фільтр для особистого користування або бутильовану воду, повинні бути інформовані про складнощі, пов'язані з вибором відповідних продуктів, відсутністю обов'язкових стандартів для знищення або видалення ооцистів, собівартістю продукції та складністю використання цих продуктів.



Пацієнти, які вживають запобіжних заходів для уникнення зараження патогенами з питної води, повинні знати, що лід, виготовлений із забрудненої водопровідної води, також може бути джерелом інфекції. Пацієнти також мають бути обізнані, що розливні напої, які подаються в ресторанах, барах, театрах та інших громадських місцях, також можуть бути джерелом небезпеки, тому що ці напої та лід, який вони можуть містити, як правило, виготовлені з водопровідної води. Поширені національні марки бутильованої або консервованої води та газованих безалкогольних напоїв безпечні для споживання. Комерційно упаковані (тобто, герметично закриті в заводських умовах) негазовані безалкогольні напої та фруктові соки, що не вимагають зберігання в холодильнику, поки вони закриті (тобто можуть зберігатися на продуктових полицях без охолодження) також безпечні. Національні марки заморожених концентратів фруктового соку є безпечними, якщо для їхнього відновлення використовують воду з безпечного джерела. Фруктові соки, які повинні зберігати в холодильнику від часу приготування до часу споживання, можуть бути свіжими (тобто непастеризованими) або термічно обробленими (тобто, пастеризовані); тільки соки з позначкою «пастеризовані» можуть вважатися безпечними для вживання. Інші пастеризовані напої та пиво також вважаються безпечними.

### **Інфекції, пов'язані з подорожами**

ВІЛ-інфіковані мандрівники до країн, що розвиваються, особливо особи з сильно ослабленим імунітетом, ризикують заразитись як опортуністичними, так і неумовно-патогенними мікроорганізмів, не поширеними в Сполучених Штатах. За 4-6 тижнів до поїздки слід проконсультуватися з медичним працівником та фахівцем з медицини подорожей (перелік можна знайти на сайті: <http://www.istm.com>), щоб повністю переглянути та вжити всіх заходів, необхідних для профілактики хвороби за кордоном. Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) зробили інформацію доступною для мандрівників та їхніх лікарів на сайті: <http://www.cdc.gov/travel> та регулярно публікують рекомендації щодо профілактики захворювань під час поїздки в Жовтій книзі CDC (медична інформація щодо міжнародних подорожей).<sup>22</sup> Веб-сайт CDC для мандрівників дозволяє користувачам ознайомитись із профілактичними заходами та рекомендаціями відповідно географічного напрямку, а також оновленими даними про спалахи міжнародних захворювань, які можуть становити загрозу для здоров'я мандрівників. Докладний огляд проблем, з якими стикаються особи з послабленим імунітетом, що подорожують за кордон доступний на сайті: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-8-advising-travelers-with-specificneeds/immunocompromised-travelers.htm> в Жовтій книзі.

Подані нижче рекомендації повинні застосовуватися для всіх ВІЛ-інфікованих мандрівників, однак вони можуть змінюватись відповідно до консультації з медичним фахівцем та конкретним місцем подорожі.

Ризик зараження інфекціями, що передаються через продукти харчування і воду, у ВІЛ-інфікованих осіб збільшується під час подорожі до країн, що економічно розвиваються. Мандрівники до таких країн можуть додатково звернутися до Розділу *«Інфекції, пов'язані з вживанням продуктів харчування та води»* вище за текстом, а також рекомендацій щодо заходів застереження при вживанні продуктів харчування й води та незараження води в Жовтій книзі CDC (медична інформація щодо міжнародних подорожей).<sup>22</sup> Зокрема особи, які подорожують до країн, що розвиваються, повинні уникати споживання продуктів та напоїв, які можуть бути забруднені, а також водопровідної води, льоду, виготовленого з водопровідної води, та товарів, що продають вуличні торговці. Слід уникати споживання сирих фруктів або овочів, які могли б бути вимиті в проточній воді. До продуктів харчування та напоїв, які зазвичай вважаються безпечними, відносять гарячі страви на пару, фрукти, очищені особисто мандрівником, закриті та належним чином упаковані ( між ними і газовані) напої, гаряча кава та чай, пиво, вино та вода, яка кипіла протягом 1 хвилини. Обробка води йодом або хлором може бути настільки ж

ефективною, як кип'ятіння, для профілактики більшості інфекцій. Обробка йодом та хлором не може запобігти зараженню *Cryptosporidium*; однак можна використовувати ці заходи, якщо кип'ятіння неможливе.

Інфекції, що передаються через воду, можуть розвинути в результаті ковтання води під час відпочинку. Щоб зменшити ризик паразитарних (наприклад криптоспоридіоз, лямбліоз, токсоплазмоз) та бактеріальних інфекцій, пацієнтам слід уникати ковтання води під час купання та не плавати у водоймах, які можуть бути забруднені (наприклад, стічними водами або відходами тваринництва). ВІЛ-інфікованим особам, що виїжджають до країн, що розвиваються, також рекомендують не використовувати водопровідну воду для чищення зубів.

Пильна увага до безпечних продуктів харчування та води, а також належна гігієна (тобто, регулярне миття рук із милом та водою, або застосування дезінфікуючих засобів для рук на основі спирту, якщо вода та мило недоступні) є найбільш ефективними методами для зниження ризику діареї у мандрівників. Антимікробна профілактика діареї мандрівників зазвичай не рекомендується для ВІЛ-інфікованих осіб, які подорожують до країн, що розвиваються. Така профілактична терапія може мати небажані наслідки, зокрема може сприяти появі резистентних штамів мікроорганізмів, а також збільшити ризик виникнення *C.difficile*-асоційованої діареї. Однак дослідження (без участі ВІЛ-інфікованої популяції) свідчать, що профілактика може знизити ризик діареї серед мандрівників. За певних умов (наприклад, коли ризик інфікування є високим, а період подорожі короткий), медичний працівник та пацієнт можуть зважити потенційні ризики та переваги і вирішити, що профілактика антибактеріальними препаратами є виправданою.

ВІЛ-інфіковані мандрівники до країн, що розвиваються, повинні підготувати достатній запас антимікробних препаратів, які вживаються у разі діареї. Стійкість кишкових бактеріальних патогенів до протимікробних препаратів за межами Сполучених Штатів є зростаючою проблемою суспільної охорони здоров'я; тому вибір антибіотика необхідно робити під час консультації з лікарем, залежно від напрямку подорожі. Подорожні повинні проконсультуватися з лікарем, якщо у них розвивається серйозна діарея, яка не піддається емпіричній терапії, якщо їхні випорожнення містять кров, у них розвивається лихоманка з ознобом або відбувається зневоднення. Для лікування діареї використовують антиперистальтичні агенти (наприклад, діфеноксілат та лоперамід); проте їх не слід застосовувати пацієнтам із високою температурою або з кров'ю у випорожненнях, також їхнє використання слід припинити, якщо симптоми зберігаються понад 48 годин.

Загалом, живі противірусні вакцини використовувати **не можна**. Винятком є вакцина проти кору, рекомендована для не імунізованих осіб. Однак вакцина проти кору не рекомендується особам із сильно ослабленим імунітетом. Особи з сильно ослабленим імунітетом, які повинні поїхати до країни з епідемією кору, повинні проконсультуватися з фахівцем з медицини подорожей стосовно можливої профілактики імуноглобуліном. Іншим винятком є вакцина проти вітряної віспи, яка може вводитися сприйнятливим особам, що не мають симптомів, з рівнем лімфоцитів  $CD4 \geq 200$  клітин/мкл. Для дорослих та підлітків з рівнем лімфоцитів  $CD4 < 200$  клітин/мкл, імуноглобуліни вітряної віспи (VariZIG™) призначені після тісного контакту з людиною, яка має активну форму вітряної віспи або оперізувального лишая, а протигерпетична противірусна терапія (наприклад, ацикловір, фамцикловір, валацикловір) рекомендується у разі вакцинації або впливу результатів у клінічній картині захворювання (більш детальну інформацію див. у розділі "Захворювання вірусу вітряної віспи"). Особам, які знаходяться у групі ризику й не мають імунітету до поліомієліту та черевного тифу, або які потребують вакцинації проти грипу, слід вводити тільки інактивовані форми цих вакцин, а не живі атенуйовані препарати.

Вакцина проти жовтої лихоманки є живою вірус-вакциною з невизначеною безпекою та ефективністю серед ВІЛ-інфікованих осіб. Мандрівники з безсимптомною ВІЛ-інфекцією, які не можуть уникнути ймовірного зараження жовтою лихоманкою, повинні бути вакциновані. Якщо подорож в район епідемії жовтої лихоманки є необхідною, а вакцинація не проводиться, пацієнти повинні бути попереджені про ризик, отримати інструкції щодо запобігання укусам комарів, а також надати лист-відмову від права висувати скарги щодо вакцинації. Підготовка до подорожі повинна включати перегляд та оновлення рутинних щеплень, зокрема від дифтерії, правцю, кашлюку та грипу.

Інактивовані та рекомбінантні вакцини (наприклад, вакцини від грипу, дифтерії, правцю, сказу, НАV, НВV, японського енцефаліту, менінгококової інфекції), повинні, як правило, використовуватися для ВІЛ-інфікованих пацієнтів так само, як вони використовуються для ВІЛ-неінфікованих осіб, що збираються у подорож. Повна актуальна інформація стосовно рекомендованих щеплень та порад у разі протипоказаної вакцинації знаходиться на сайті: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm>.

### Літературні джерела

1. Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL, et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. *Arch Intern Med*. Jul 13 2009;169(13):1233-1240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597073>.
2. Koss CA, Dunne EF, Warner L. A systematic review of epidemiologic studies assessing condom use and risk of syphilis. *Sex Transm Dis*. Jul 2009;36(7):401-405. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455075>.
3. Minnis AM, Padian NS. Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions. *Sex Transm Infect*. Jun 2005;81(3):193-200. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923284>.
4. Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, Tamoufe U, Weir SS, Wong EL. A controlled trial of nonoxynol 9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. *N Engl J Med*. Aug 20 1998;339(8):504-510. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9709043>.
5. Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, Tamoufe U, Tweedy KG. Effect of nonoxynol-9 gel on urogenital gonorrhea and chlamydial infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. Mar 6 2002;287(9):1117-1122. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879108>.
6. Richardson BA, Lavreys L, Martin HL, Jr., et al. Evaluation of a low-dose nonoxynol-9 gel for the prevention of sexually transmitted diseases: a randomized clinical trial. *Sex Transm Dis*. Jul 2001;28(7):394-400. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460023>.
7. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet*. Sep 28 2002;360(9338):971-977. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383665>.
8. Phillips DM, Taylor CL, Zacharopoulos VR, Maguire RA. Nonoxynol-9 causes rapid exfoliation of sheets of rectalepithelium. *Contraception*. Sep 2000;62(3):149-154. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11124363>.
9. Modjarrad K, Vermund SH. Effect of treating co-infections on HIV-1 viral load: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. Jul 2010;10(7):455-463. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610327>.
10. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect*. Feb 1999;75(1):3-17. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448335>.
11. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis*. Oct 2001;28(10):579-597. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689757>.
12. McClelland RS, Wang CC, Mandalia K, et al. Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS*. Jan 5 2001;15(1):105-110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11192850>.
13. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDS CAP Malawi Research Group. *Lancet*. Jun 28 1997;349(9069):1868-1873. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217758>.
14. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*. Oct 1997;11(12):F85-93. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9342059>.
15. Centers for Disease C, Prevention, Health R, Services A, National Institutes of H, America HIVMAotIDSo. Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. Recommendations of CDC, the Health Resources and

- Services Administration, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. Jul 18 2003;52(RR-12):1-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875251>.
16. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. Dec 17 2010;59(RR-12):1-110. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
  17. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Sep 1 2009;49(5):651-681. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640227>.
  18. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. May 11 2007;21(8):983-991. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457092>.
  19. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS*. Jul 31 2009;23(12):F1-7. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19542864>.
  20. Centers for Disease C, Prevention. Sexual transmission of hepatitis C virus among HIV-infected men who have sex with men--New York City, 2005-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jul 22 2011;60(28):945-950. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775948>.
  21. CDC. HIV prevention bulletin: medical advice for persons who inject illicit drugs - May 9, 1997.
  22. Centers for Disease C, Prevention. CDC Health Information for International Travel, 2012. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.

**Додаток В. Список скорочень** (остання оновлена редакція від 7 травня 2013 року; остання переглянута редакція від 7 травня 2013 року)

<b>Акронім/ Скорочення</b>	<b>Визначення</b>
ABGs	Гази в артеріальній крові
ACTG	Група з клінічних досліджень СНІДу
AIN	анальна інтраепітеліальна неоплазія
АЛТ	аланінамінотрансфераза
анти-НВс	антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В
анти-НВs	антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В
АРТ	антиретровірусна терапія
АРВ	антиретровірусний
ASCCP	Американське товариство по кольпоскопії та патології шийки матки
ASC-H	атипові клітини плоского епітелію-не можна виключити високозлоякісне ураження плоского епітелію шийки матки
ASC-US	атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення
АСТ	аспартатамінотрансфераза у сироватці
AUC	Площа під кривою
БА	бактеріальний ангіоматоз
БАЛ	Бронхоальвеолярний лаваж
2 р/д	Двічі на день
2 р/т	Двічі на тиждень
ПАПД	постійний амбулаторний перитонеальний діаліз
CD4	Клітина CD4 Т лімфоцит
CDC	Центри з контролю і профілактики захворювань
КДІ	Інфекція, асоційована з <i>Clostridium difficile</i>
CES-D	Шкала депресії центру епідеміологічних досліджень
КУО	Колонієутворювальні одиниці
СІА	хемілюмінесцентний імуноаналіз
ЦІН	цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
C <sub>max</sub>	Максимальна концентрація
C <sub>min</sub>	Мінімальна концентрація
ЦМВ	цитомегаловірус
ЦНС	Центральна нервова система
СРЕ	Ефективність проникнення лікарського засобу у ЦНС
CrCl	Кліренс креатиніну
СМР	Спинномозкова рідина
КТ	комп'ютерна томографія
СУР3А4	Цитохром Р450 3А4
DOT	терапія під безпосереднім спостереженням
DS	подвійна концентрація
ЕДТУ	етилендіамінтетраоцетової кислоти
ІФА	Імуноферментний аналіз
ЕМ	еритема мультиморфна
FDA	Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами
FTA-ABS	флуоресцентний тест на поглинання антитіл до терпонам
г	грам
Г6ФД	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ШК	шлунково-кишковий
ВГА	Вірус гепатиту А
ВГВ	Вірус гепатиту В
ВГС	Вірус гепатиту С
ВГЛ-8	Вірус герпесу людини типу 8
ГГН	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковий
ВПЛ	вірус папіломи людини
HSIL	високозлоякісне ураження плоского епітелію шийки матки
ВПГ	Вірус простого герпесу
ВПГ-1	Вірус простого герпесу типу 1
ВПГ-2	Вірус простого герпесу типу 2
ВЧТ	внутрішньочерепний тиск
ІФН	інтерферон
IgG	імуноглобулін G
IgM	імуноглобулін M
IGRA	Аналіз вивільнення інтерферону-гамма
в/м	внутрішньом'язовий
IND	новий досліджуваний лікарський засіб
СВІС	запальний синдром відновлення імунітету
<b>IRU</b>	<b>іmunний реконвалесцентний увеїт</b>
в/в	внутрішньовенний
IVIG	внутрішньовенний імуноглобулін
JCV	вірус JC
СК	саркома Капоші
LEEP	електрохірургічне видалення петлею
LP	люмбальна пункція
LSIL	низькозлоякісне ураження плоского епітелію шийки матки
LTBI	латентна туберкульозна інфекція
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
MAI	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>
MCD	багатоговищева хвороба Кастлемана
MDR TB	туберкульоз з множинною лікарською стійкістю
мг	міліграм
мм рт. ст.	міліметрів ртутного стовпчика
MSM	чоловіки, які мають статеві відносини з чоловіками
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAA	ампліфікація нуклеїнової кислоти
ННІЗТ	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
НІЗТ	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
NVP	невірапін
ОІ	опортуністичні інфекції
РСР	пневноцистна пневмонія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
PEL	первинна випітна лімфома
ФК	фармакокінетичний
PML	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
п/о	перорально

PORN	прогресивний зовнішній некроз сітківки
PPV	полісахаридна вакцина
PSI	індекс тяжкості пневмонії
q(n)h	кожні «n» годин
qAM	щоранку
QID	чотири рази на день
qPM	щовечора
RPR	швидкий реакін плазми
RVR	швидка вірологічна відповідь
SCr	креатинін сироватки
SJS	синдром Стівенса-Джонсона
SLE	системний червоний вовчак
SQ	підшкірний
SS	одна концентрація
STD	венерична хвороба
SVR	стійка вірогідна відповідь
TБ	туберкульоз
TDM	терапевтичний лікарський моніторинг
TE	енцефаліт, спричинений <i>Toxoplasma</i>
TEN	токсичний епідермальний некроліз
TID	тричі на день
TIW	тричі на тиждень
TP-PA	аглютинації часток <i>T. pallidum</i>
TST	шкірні проби з туберкуліном
BMH	верхня межа норми
VAIN	вагінальна інтраепітеліальна неоплазія
VDRL	лабораторія вивчення венерологічних хвороб
нерв VIII	присінково-завитковий нерв
VIN	інтраепітеліальна неоплазія вульви
VZV	вірус вітряної віспи
WBC	лейкоцити
BOOЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
XDR TB	туберкульоз з широкою лікарською стійкістю

### Скорочення

ЗТС	ламівудин
5-FU	фторурацил
ATV/r	атазанавір, підсилений ритонавіром
BCA	біхлороцтова кислота
BOC	боцепревір
COBI	кобіцистат
ddA-TP	дидезоксіаденозин трифосфат
ddI	диданозин
DHA	дигідроартемізинін
EFV	ефавіренц
EMB	етамбутол
EVG	елвітегравір
FTC	емтрицитабін
INH	ізоніазид

MVC	маравірок
PCV13	13-валентна пневмококова кон'югована вакцина
ПегІФН	пегінтерферон альфа
ІІ	інгібітор протеази
PPV23	23-валентна пневмококова кон'югована вакцина
PZA	піразинамід
RAL	ралтегравір
RBV	рибавірін
RFB	ріфабутін
RIF	рифампіцин
RPT	рифапентин
SMX	сульфаметоксазол
TCA	трихлороцтова кислота
TDF	тенофовір дизопроксил фумарат
TMP	триметоприм
TMP-SMX	триметоприм-сульфаметоксазол
TVR	телапревір
ZDV	зидовудин

ДРОЕА



### Додаток С. Реєстраційні дані та розкриття фінансової інформації

Настанови (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)

Член	Розкриття фінансової інформації	
	Компанія	Зв'язок
Benson, Constance	<i>Університет Каліфорнії, Сан-Дієго</i>	Жодної Не застосовується
Brooks, John T.	<i>Центри з контролю і профілактики захворювань</i>	Жодної Не застосовується
Holmes, King	<i>Медична школа при Вашингтонському університеті</i>	• Merck • Член комісії з перевірки і безпеки даних (DSMB)
Kaplan, Jonathan	<i>Центри з контролю і профілактики захворювань</i>	Жодної Не застосовується
Masur, Henry	<i>Національний інститут охорони здоров'я</i>	Жодної Не застосовується
Rau, Alice	<i>Національний інститут охорони здоров'я</i>	Жодної Не застосовується

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Пневмонія, спричинена *Pneumocystis* (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член	Розкриття фінансової інформації		
	Компанія	Зв'язок	
Crothers, Kristina	<i>Єльський університет, факультет медицини</i>	Жодної Не застосовується	
Furrer, Hansjakob	<i>Universitatsspital Bern, Швейцарія</i>	• GlaxoSmithKline • Консультативна рада	
Helweg-Larsen, Jannik	<i>Rigshospitalet, Копенгагенський університет, Данія</i>	Жодної Не застосовується	
Huang, Laurence	<i>Каліфорнійський університет, Сан-Франциско</i>	• MiniVax • Консультант	
Kovacs, Joe*	<i>Національний інститут охорони здоров'я</i>	Жодної Не застосовується	
Miller, Robert	<i>Університетський коледж Лондона, Англія</i>	• BMJ Publishing Group	• Гонорар
		• Gilead	• Гонорар, ораторське бюро
		• Mark Allen Healthcare	• Гонорар
		• Merck	• Гонорар, ораторське бюро
		• NIH	• Підтримка дослідження
Morris, Alison	<i>Університет Піттсбурга, медичний факультет</i>	• Associates of Cape Cod	• Підтримка дослідження
		• Gilead	• Підтримка дослідження
		• NIH	• Підтримка дослідження
		• Roche	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Енцефаліт, спричинений *Toxoplasma gondii* (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Boyd, Sarita	<i>Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів</i>	Жодної	Не застосовується
Kovacs, Joe*	<i>Національний інститут охорони здоров'я</i>	Жодної	Не застосовується
Lai, Leon	<i>Лікарня Вашингтону</i>	• Advanced Medical	• Акціонер
		• Amgen	• Акціонер
		• Bristol-Myers Squibb	• Акціонер
		• DuPont	• Акціонер
		• Eli Lilly & Co.	• Акціонер
		• Merck	• Акціонер
		• Pfizer	• Акціонер
		• Schering-Plough	• Акціонер
Miro, Jose M.	<i>Лікарня-IDIBAPS, Університет Барселони, Барселона, Іспанія</i>	• Abbott	• Консультант, гонорар, ораторське бюро
		• Astellas	• Консультант
		• Boehringer Ingelheim	• Ораторське бюро
		• Bristol-Myers Squibb	• Консультант, гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Cubist	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Fundacion Maximo Soriano Jimenez, Barcelona, Spain	• Підтримка дослідження
		• Gilead	• Консультант, гонорар, ораторське бюро
		• GlaxoSmithKline	• Гонорар, ораторське бюро
		• Instituto de Salud Carlos III, Міністерство охорони здоров'я Іспанії, Мадрид, Іспанія	• Підтримка дослідження
		• Janssen-Cilag	• Ораторське бюро
		• Merck	• Консультант, ораторське бюро
		• <i>Національний інститут охорони здоров'я</i>	• Підтримка дослідження
		• Novartis	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро

**Енцефаліт, спричинений *Toxoplasma gondii* (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Miro, Jose M., (продовження)	<i>Лікарня-IDIBAPS, Університет Барселони, Барселона, Іспанія</i>	• Pfizer	• Консультант, ораторське бюро
		• Roche	• Ораторське бюро
		• Schering-Plough	• Ораторське бюро
		• Theravance	• Консультант, ораторське бюро
		• ViiV Healthcare	• Гонорар, ораторське бюро
Montoya, Jose	<i>Стенфордський університет</i>	Жодної	Не застосовується
Price, Richard	<i>Університет Каліфорнії, Сан-Франциско</i>	• Abbott	• Гонорар, підтримка подорожей
		• Merck	• Підтримка досліджень
Podzamczar, Daniel	<i>Hospital Universitari de Bellvitge, Іспанія</i>	• Abbott	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Boehringer Ingelheim	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро, підтримка подорожей
		• Bristol Myers Squibb	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• GlaxoSmithKline	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Janssen-Cilag	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Merck	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Pfizer	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• ViiV	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Криптоспоридіоз і мікроспоридіоз (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Desruisseaux, Mahalia	Медичний коледж Альберта Ейніштейна	Жодної	Не застосовується
Didier, Elizabeth	Університет Тулейн	Жодної	Не застосовується
Ward, Honorine	Університет Тафтса, медичний факультет	Жодної	Не застосовується
Weiss, Louis*	Медичний коледж Альберта Ейніштейна	• NIH	• Підтримка дослідження
White, A. Clinton	Техаський університет, медичне відділення	Жодної	Не застосовується
Xiao, Lihua	Центри з контролю і профілактики захворювань	• Фонд дослідження води	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Інфекція та хвороба, спричинені *Mycobacterium tuberculosis* (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Burman, Bill*	Університет Колорадо	• Otsuka	• Консультативна рада
		• Tibotec	• Член DSMB
El-Sadr, Wafaa	Колумбійський університет	Жодної	Не застосовується
Gandhi, Neel	Школа суспільного здоров'я – Університет Еморі	Жодної	Не застосовується
Havlir, Diane	Університет Каліфорнії, Сан-Франциско	Жодної	Не застосовується
Maartens, Gary	Університет Кейптауна, ПАР	• Tibotec	• Член DSMB
Meintjes, Graeme	Університет Кейптауна, ПАР	• Sanofi-Aventis	• Гонорар
Samandari, Taraz	Центри з контролю і профілактики захворювань	Жодної	Не застосовується

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Дисемінована хвороба *Mycobacterium avium* Complex (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Cohn, David	Університет Колорадо, медичний факультет	Жодної	Не застосовується
Currier, Judith	Каліфорнійський університет, Лос-Анджелес	• Achillion	• Член DSMB
		• EMD Seronon	• Консультативна рада
		• Gilead	• Консультант
		• GlaxoSmithKline	• Гонорар
		• Janssen-Cilag	• Гонорар, підтримка подорожей

		• Koronis	• Член DSMB
		• Merck	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Pfizer	• Консультативна рада
		• Schering-Plough	• Підтримка дослідження
		• Tibotec	• Консультативна рада, підтримка дослідження, підтримка подорожей
Dorman, Susan	Університет Джонса Хопкінса	• Фонд Білла і Мелінди Гейтс	• Підтримка дослідження
		• FDA	• Підтримка дослідження
		• NIH	• Підтримка дослідження
Gordin, Fred*	Медичний центр у справах ветеранів; Вашингтон, округ Колумбія	Жодної	Не застосовується
Horsburgh, C. Robert	Бостонський університет	• Фонд Білла і Мелінди Гейтс	• Підтримка подорожей
		• CDC	• Підтримка дослідження
		• Рада з медичних досліджень (Велика Британія)	• Підтримка подорожей
		• NIH	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Бактеріальні респіраторні захворювання (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член	Розкриття фінансової інформації	Компанія	
		Компанія	Зв'язок
Crothers, Kristina	Єльський університет, факультет медицини	Жодної	Не застосовується
Huang, Laurence*	Каліфорнійський університет, Сан-Франциско	• MiniVax	• Консультант
Miller, Robert	Університетський коледж Лондона, Англія	• BMJ Publishing Group	• Гонорар
		• Gilead	• Гонорар, ораторське бюро
		• Mark Allen Healthcare	• Гонорар
		• Merck	• Гонорар, ораторське бюро
		• Національний інститут охорони здоров'я	• Підтримка досліджень
Moore, Matthew	Центри з контролю і профілактики захворювань	Жодної	Не застосовується
Morris, Alison	Університет Піттсбурга, медичний факультет	• Cape Cod Association	• Підтримка досліджень
		• Gilead	• Підтримка досліджень
		• NIH	• Підтримка досліджень
		• Roche	• Підтримка досліджень
Niederman, Michael	Університетська лікарня Уінтроп	• Bayer	• Гонорар, підтримка досліджень
		• Cubist	• Підтримка досліджень
		• GlaxoSmithKline	• Консультативна рада
		• Johnson & Johnson	• Консультативна рада, гонорар

		• Merck	• Консультативна рада, гонорар
		• Paratek	• Консультативна рада
		• Pfizer	• Консультативна рада, гонорар
		• Sanofi-Pasteur	• Консультативна рада, підтримка досліджень
		• Schering Plough	• Консультативна рада, підтримка досліджень

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Бактеріальні кишкові інфекції (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Beatty, George	Каліфорнійський університет, Сан-Франциско	Жодної	Не застосовується
Pham, Paul	Університет Джонса Хопкінса	• Barclay	• Консультант
		• Maryland MADAP	• Консультант
Polyak, Christina	Університет Вашингтона	Жодної	Не застосовується
Sears, Cynthia*	Університет Джонса Хопкінса	• Клінічні інфекційні захворювання	• Інше
		• L-2 Diagnostics	• Підтримка дослідження
		• NIH	• Підтримка дослідження
		• Optimer Pharmaceuticals, Inc.	• Консультативна рада
		• До сьогодні	• Інше
Wanke, Christine	Університет Тафтса, медичний факультет	• Dannon	• Член DSMB
		• GlaxoSmithKline	• Підтримка дослідження
		• Merck	• Підтримка дослідження
		• Pfizer	• Підтримка дослідження
		• Thera	• Консультативна рада, підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Бартонельоз (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Basgoz, Nesli	Гарвардська медична школа	• Forest Labs	• Інше
Chomel, Bruno	Каліфорнійський університет в Девісі	Жодної	Не застосовується
Kirby, James	Гарвардська медична школа	Жодної	Не застосовується
Koehler, Jane*	Каліфорнійський університет, Сан-Франциско	Жодної	Не застосовується

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Сифіліс (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Bolan, Gail	Центри з контролю і профілактики захворювань	Жодної	Не застосовується
Ghanem, Khalil	Університет Джонса Хопкінса	• Becton-Dickenson	• Консультант, гонорар
Hook, Edward W.	Університет Алабами в Бірмінгемі	• Becton-Dickinson	• Гонорар, підтримка дослідження
		• Gen Probe	• Підтримка дослідження
		• GlaxoSmithKline	• Підтримка дослідження
		• Merck	• Гонорар
		• Siemens	• Підтримка дослідження
Stoner, Brad	Медична школа при Вашингтонському університеті	Жодної	Не застосовується
Wendel, George	Південно-Західний медичний центр Університету Техасу	Жодної	Не застосовується
Workowski, Kim*	Університет Еморі	• CDC	• Інше
		• Gilead	• Консультант
		• Merck	• Консультант
		• Tibotec	• Підтримка дослідження
		• Vertex	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Кандидоз шкіри і слизових оболонок (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Ostrosky-Zeichner, Luis	Техаський університет Х'юстона	• Astellas	• Консультативна рада, консультант, підтримка дослідження
		• Basilea	• Підтримка дослідження
		• Cape Cod Assoc.	• Підтримка дослідження
		• Gilead	• Гонорар

		• Merck	• Консультативна рада, консультант, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Pfizer	• Консультативна рада,, консультант, гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
Revankar, Sanjay	<i>Університет Уейна Факультет медицини</i>	• Astellas	• Підтримка дослідження
		• Merck	• Підтримка дослідження
		• Optimer	• Консультант
		• Pfizer	• Ораторське бюро
Sobel, Jack*	<i>Університет Уейна Факультет медицини</i>	• Astellas	• Гонорар, ораторське бюро
		• Merck	• Консультативна рада,, підтримка дослідження
		• Pfizer	• Член DSMB, ораторське бюро
Vazquez, Jose	<i>Лікарня Генрі Форда</i>	• Astellas	• Гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Forest	• Консультативна рада, гонорар, ораторське бюро
		• Merck	• Гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Pfizer	• Гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Strativa	• Гонорар, ораторське бюро

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Ендемічний мікоз (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Ampel, Neil*	<i>Університет Аізоні</i>	Жодної	Не застосовується
Blair, Janis	<i>Лікарня Мейо Клінік, Аризона</i>	Жодної	Не застосовується
Hage, Chadi	<i>Університет Індіани</i>	Жодної	Не застосовується
Hamill, Richard	<i>Медичний коледж Бейлора</i>	Жодної	Не застосовується
Kauffman, Carol	<i>Мічиганський університет та Асоціація ветеранів у м. Анн-Арбор (VA Ann Arbor Healthcare System)</i>	• Astellas	• Підтримка дослідження (PI)
		• Merck	• Член DSMB, підтримка дослідження
		• Науково-дослідні інститути Нью-Інгленд	• Дослідницька група з питань лікування інфекцій при нейтропенії з дослідженням гранулоцитів
		• Pfizer	• Гонорар, інше, підтримка подорожей



Pappas, Peter	Університет Алабами в Бірмінгемі	• Astellas	• Консультативна рада, консультування, гонорар, підтримка дослідження
		• Merck	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Pfizer	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• T-2 Diagnostics	• Консультативна рада
Perfect, John	Університет Дьюка	• Astellas	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження
		• Enzon	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження
		• Merck	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження
		• Pfizer	• консультант, гонорар, підтримка дослідження
		• Schering-Plough	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження

\* Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Хвороба, спричинена цитомегаловірусом (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Voesckh, Michael*	Медична школа при Вашингтонському університеті	• Astellas	• Консультант
		• Chimerix	• Консультант, підтримка дослідження
		• Clinigen	• Консультант
		• Genentech/Roche	• Консультант, підтримка дослідження
		• Gilead	• Консультант
		• GlaxoSmithKline	• Консультант
		• Merck	• Консультант, підтримка дослідження
		• Vical	• Консультант
		• ViroPharma	• Консультант, підтримка дослідження
		• Chimerix	• Консультативна рада, гонорар, ораторське бюро
Griffiths, Paul	Університетський коледж Лондона, Англія	• Astellas	• Консультативна рада, гонорар
		• Boehringer-Ingelheim	• Консультативна рада, гонорар
		• GlaxoSmithKline	• Консультативна рада
		• Merck	• Консультативна рада
		• Microbiotix	• Консультативна рада, гонорар

		• Novartis	• Ораторське бюро
		• Sanofi-Pasteur	• Інше
		• Vical	• Консультативна рада
		• ViroPharma	• Консультативна рада, гонорар, ораторське бюро
Jabs, Douglas	<i>Школа медицини Маунт-Синай</i>	• Abbott	• Консультант
		• Alcon	• Консультант
		• Allergen	• Консультант
		• Applied Genetic Technologies Corporation	• Консультант
		• Corcept Therapeutics	• Консультант
		• Genentech	• Консультант
		• Genzyme	• Консультант
		• GlaxoSmithKline	• Консультант
		• Novartis	• Консультант
		• Regeneron	• Консультант

**Хвороба, спричинена цитомегаловірусом (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Jacobson, Mark	<i>Каліфорнійський університет, Сан-Франциско</i>	• До сьогодні	• Інше
		• Cellex	• Підтримка дослідження
Kimberlin, David	<i>Університет Алабами в Бірмінгемі</i>	• Cubist	• Підтримка дослідження
		• GlaxoSmithKline	• Підтримка дослідження
		• Abbott	• Підтримка дослідження
Weinberg, Adriana	<i>Університет Колорадо</i>	• Astellas	• Підтримка дослідження
		• Becton-Dickenson	• Підтримка дослідження
		• MedImmune	• Підтримка дослідження
		• Medtronic	• Підтримка дослідження
		• Merck	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Герпес, не спричинений ЦМВ (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Casper, Corey	<i>Медична школа при Вашингтонському університеті</i>	• Centocor	• Підтримка дослідження
		• Janssen Pharmaceuticals	• Консультант, підтримка дослідження
		• Johnson & Johnson	• Підтримка дослідження
		• Sanofi Pasteur	• Підтримка дослідження
Gnann, John*	<i>Університет Алабами в Бірмінгемі</i>	• Baxter	• Член DSMB
		• BioCryst	• Член DSMB
		• Chimerix	• Консультант
		• GlaxoSmithKline	• Член DSMB
		• Inhibitex	• Підтримка дослідження
		• Macrogenics	• Член DSMB
		• Merck	• Член DSMB, консультант

Kimberlin, David	<i>Університет Алабами в Бірмінгемі</i>	• Valeant	• Консультант
		• Cellex	• Підтримка дослідження
		• Cubist	• Підтримка дослідження
		• GlaxoSmithKline	• Підтримка дослідження
Leone, Peter	<i>Університет Північної Кароліни</i>	• Abbott	• Консультативна рада, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Genoece	• Підтримка дослідження
		• GlaxoSmithKline	• Консультант, підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Novartis	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Ortho-Clinical Diagnostics	• Консультативна рада
Wald, Anna	<i>Медична школа при Вашингтонському університеті</i>	• AiCuris	• Консультант
		• Agenus	• Консультант
		• Astellas	• Консультант
		• Gilead	• Підтримка дослідження
		• Up To Date	• Інше
		• Virulite	• Консультант

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Хвороба, спричинена вірусом папіломи людини (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Brown, Darron	<i>Університет Індіани Школа Медицини</i>	• Bioscience Vaccines, Inc.	• Консультативна рада
		• Merck	• Консультативна рада, гонорар, патент, ораторське бюро
		• PDS, Inc.	• Консультативна рада
Cu-Uvin, Susan*	<i>Університет Брауна</i>	• CONRAD	• Консультативна рада
Dunne, Eileen	<i>Центри з контролю і профілактики захворювань</i>	Жодної	Не застосовується
Massad, L. Stewart	<i>Медична школа при Вашингтонському університеті</i>	Жодної	Не застосовується
Moscicki, Anna Barbara	<i>Каліфорнійський університет, Сан-Франциско</i>	• BD Sciences	• Консультант, гонорар
		• GenProbe	• Підтримка дослідження
		• GlaxoSmithKline	• Гонорар, підтримка дослідження, підтримка подорожей
		• Merck	• Консультативна рада, гонорар
Palefsky, Joel	<i>Каліфорнійський університет, Сан-Франциско</i>	• Aura Biosciences	• Консультативна рада, підтримка подорожей
		• Merck	• Консультативна рада, консультант, підтримка

			дослідження, підтримка подорожей
		• Pharmajet	• Консультативна рада
Strickler, Howard	Медичний коледж Альберта Ейнштейна	• GlaxoSmithKline	• Інше
Wilkin, Timothy	Медичний коледж Вейл Корнелл	• Gilead	• Підтримка дослідження
		• Merck	• Підтримка дослідження
		• Pfizer	• Консультант
		• Quest Diagnostics	• Консультант
		• Tibotec	• Підтримка дослідження
		• ViiV	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Bhattacharya, Debika	Каліфорнійський університет, Лос-Анджелес	• Vertex	• Підтримка дослідження
Hu, Dale	Центри з контролю і профілактики захворювань	• Biotest	• Підтримка подорожей
		• Orasure	• Акціонер
		• Pfizer	• Акціонер
Nunez, Marina	Центр вивчення проблем здоров'я Університет Уейк Форест	• Bristol-Myers Squibb	• Підтримка дослідження
Peters, Marion*	Каліфорнійський університет, Сан-Франциско	• Biotron	• Консультант
		• Clinical Care Options	• Консультативна рада
		• Genentech	• Інше
		• GReD	• Дружина має відношення
		• Міжнародне противірусне товариство (IAS-USA)	• Консультативна рада, ораторське бюро
		• Merck	• Консультативна рада, гонорар
		• Roche	• Консультант, гонорар
• Theravance	• Консультативна рада		
• Vertex	• Гонорар		
Thio, Chloe	Університет Джонса Хопкінса	Жодної	Не застосовується

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Інфекція, спричинена вірусом гепатиту С (остання переглянута редакція: 1 вересень 2014 року; остання оновлена редакція: 1 вересень 2014 року)**

Член	Розкриття фінансової інформації
------	---------------------------------

		<b>Компанія</b>	<b>Зв'язок</b>
Bansal, Nina	<i>Mount Sinai госпіталь</i>	Жодної	Не застосовується
Kim, Arthur	<i>Гарвардська медична школа</i>	• Abbvie Pharmaceuticals	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		Bristol-Myers Squibb	Консультативна рада, консультант
		Gilead	Консультант, підтримка дослідження
Kim, Nina	<i>Університет Вашингтона</i>	Жодної	Не застосовується
Naggie, Susanna	<i>Duke University</i>	• Abbvie	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Achillion	• Консультант, підтримка дослідження
		• BMS	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Gilead Sciences	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Janssen	• Підтримка дослідження
		• Merck	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Vertex Pharmaceuticals	• Підтримка дослідження
Sulkowski, Mark*	<i>Університет Джонса Хопкінса</i>	• Abbvie	• Консультативна рада, Підтримка дослідження
		• Bristol-Myers Squibb	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Gilead	• Консультативна рада, підтримка дослідження
		• Janssen	• Консультативна рада
		• Merck	• Консультант
Wyles, David	<i>Університет Каліфорнії, Сан Дієго</i>	• Abbvie	• Консультант, підтримка дослідження
		• Bristol-Myers Squibb	• Консультант, підтримка дослідження
		• Gilead	• Консультант, підтримка дослідження
		Janssen Pharmaceuticals	• Консультативна рада,
		• Merck	• Консультант, підтримка дослідження
		• Tacere	Підтримка дослідження
		• Vertex	Підтримка дослідження

**Інфекція, спричинена вірусом гепатиту С (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Wyles, David	<i>Каліфорнійський університет, Сан-Дієго</i>	• Bristol Myers Squibb	• Консультант
		• Gilead	• Підтримка дослідження
		• Janssen Pharmaceuticals	• Консультативна рада
		• Merck	• Консультант, інше, підтримка дослідження
		• Pharmasset	• Підтримка дослідження
		• Vertex	• Інше, підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія/ інфекція, спричинена вірусом JC (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Cinque, Paola	<i>Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія</i>	• Abbott	• Консультативна рада, ораторське бюро
		• Astellas	• Консультативна рада
		• Biogen	• Консультативна рада, консультант, підтримка дослідження
		• Boehringer Ingelheim	• Консультативна рада, ораторське бюро
		• Bristol-Myers Squibb	• Ораторське бюро
		• Elan	• Консультативна рада
		• Gilead	• Ораторське бюро
		• GlaxoSmithKline	• Консультативна рада, ораторське бюро
		• Janssen-Cilag	• Консультативна рада, ораторське бюро
		• Johnson & Johnson	• Консультант
		• Merck	• Ораторське бюро
		• Mundipharma	• Підтримка дослідження, ораторське бюро
		• Pfizer	• Консультант
		• ViiV Healthcare	• Консультативна рада
Clifford, David	<i>Медична школа при Вашингтонському університеті</i>	• Amgen	• Консультант
		• Biogen	• Консультант, гонорар
		• Bristol-Myers Squibb	• Консультативна рада, консультант
		• Drinker Biddle, Reath LLC	• Консультативна рада
		• Genentech	• Консультативна рада, член DSMB
		• Genzyme	• Член DSMB
		• GlaxoSmithKline	• Гонорар

		• Janssen	• Консультант
		• Millennium	• Консультант, член DSMB, гонорар
		• Novartis	• Консультант, підтримка дослідження
		• Pfizer	• Консультант, член DSMB
Marra, Christina	Медична школа при Вашингтонському університеті	• Cemptra Inc.	• Підтримка дослідження

**Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія/ інфекція, спричинена вірусом JC (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член	Розкриття фінансової інформації	
	Компанія	Зв'язок
Miro, Jose M. <i>Лікарня-IDIBAPS, Університет Барселони, Барселона, Іспанія</i>	• Abbott	• Консультант, гонорар, ораторське бюро
	• Astellas	• Консультант
	• Boehringer Ingelheim	• Ораторське бюро
	• Bristol-Myers Squibb	• Консультант, гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
	• Cubist	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
	• Fundacion Maximo Soriano Jimenez, Барселона, Іспанія	• Підтримка дослідження
	• Gilead	• Консультант, гонорар, ораторське бюро
	• GlaxoSmithKline	• Гонорар, ораторське бюро
	• InstitutodeSaludCarlosIII, Міністерство охорони здоров'я Іспанії, Мадрид, Іспанія	• Підтримка дослідження
	• Janssen-Cilag	Ораторське бюро
	• Merck	• Консультант, ораторське бюро
	• NIH	• Підтримка дослідження
	• Novartis	• Консультативна рада, консультант, гонорар, підтримка дослідження, ораторське бюро
	• Pfizer	• Консультант, ораторське бюро
	• Roche	• Ораторське бюро
• Schering-Plough	• Ораторське бюро	
• Theravance	• Консультант, ораторське бюро	
• ViiV Healthcare	• Гонорар, ораторське бюро	
Price, Richard* <i>Каліфорнійський університет, Сан-Франциско</i>	• Abbott	• Гонорар, підтримка подорожей
	• Merck	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Географічні опортуністичні інфекції, які потребують спеціального розгляду (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Bern, Caryn	Каліфорнійський університет, Сан-Франциско	Жодної	Не застосовується
Chariyalertsak, Suwat	Університет Чіангмай, Таїланд	Жодної	Не застосовується
Dhanireddy, Shireesha	Медична школа при Вашингтонському університеті	Жодної	Не застосовується
Herwaldt, Barbara	Центри з контролю і профілактики захворювань	Жодної	Не застосовується
Kantipong, Pacharee	Обласна клінічна лікарня Чіанграй, Таїланд	Жодної	Не застосовується
Lynch, John	Медична школа при Вашингтонському університеті	Жодної	Не застосовується
Montgomery, Susan	Центри з контролю і профілактики захворювань	Жодної	Не застосовується
Supparatpinyo, Khuanchai	Університет Чіангмай, Таїланд	Жодної	Не застосовується
Van Voorhis, Wes*	Медична школа при Вашингтонському університеті	• Дослідницький інститут інфекційних хвороб	• Член DSMB
		• Біомедичний науково-дослідний інститут Сіетла	• Член DSMB

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Фармакологія (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
McNicholl, Ian	Каліфорнійський університет, Сан-Франциско	• Bristol-Myers Squibb	• Ораторське бюро
		• Gilead	• Ораторське бюро
		• ViiV Healthcare	• Ораторське бюро
Pau, Alice*	Національний інститут охорони здоров'я	Жодної	Не застосовується
Peloquin, Charles	Університет Флориди	• Abbott	• Підтримка дослідження
		• Jacobus Pharmaceuticals	• Підтримка дослідження
		• Otsuka	• Консультативна рада
		• Pfizer	• Підтримка дослідження
		• Tibotec	• Консультативна рада
Pham, Paul	Університет Джонса Хопкінса	• Barclay	• Консультант
		• Maryland MADAP	• Консультант
Robertson, Sarah	Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів (до березня 2012), Vertex Pharmaceuticals	• Vertex	• Зарплатня
Weidle, Paul	Центри з контролю і профілактики захворювань	Жодної	Не застосовується

\*Керівник групи



**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Вагітність (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Anderson, Jean	<i>Університет Джонса Хопкінса</i>	• Gilead	• Наукова консультативна рада
Cohan, Deborah	<i>Каліфорнійський університет, Сан-Франциско</i>	Жодної	Не застосовується
Mofenson, Lynne	<i>Національний інститут охорони здоров'я</i>	Жодної	Не застосовується
Watts, Heather*	<i>Національний інститут охорони здоров'я</i>	Жодної	Не застосовується
Wright, Rodney	<i>Медичний коледж Альберта Ейнштейна</i>	• Tibotec	• Підтримка дослідження

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

**Імунізація (остання переглянута редакція: 1 листопада 2012 року; остання оновлена редакція: 1 листопада 2012 року)**

Член		Розкриття фінансової інформації	
		Компанія	Зв'язок
Bridges, Carolyn*	<i>Центри з контролю і профілактики захворювань</i>	Жодної	Не застосовується

\*Керівник групи

**Примітка:** Членам було запропоновано розкрити всі відносини протягом 2 років до скликання комісії з написання. Звітний період був з 1 червня 2008 року по 1 листопада 2012 року.

## Додаток D. Співавтори

У межах процесу перегляду була скликана експертна група, яка включає медпрацівників та інших спеціалістів, для розгляду цих керівних принципів і надання авторській групі рекомендацій щодо їхньої користі для лікарів-практиків у зв'язку із змістом та форматом. Членами цієї експертної групи є:

- Roberto Arduino; Центр здоров'я ThomasStreet — Х'юстон, Техас
- Mark Baker; Медичний центра Вашингтона MedStar — Вашингтон, округ Колумбія
- Lisa Fitzpatrick; університет Говарда— Вашингтон, округ Колумбія
- С. Bradley Hare; Лікарня Сан-Франциско і Каліфорнійський університет, Сан-Франциско — Сан-Франциско, Каліфорнія
- Robert Harrington; Університет Вашингтону — Сіетл, штат Вашингтон
- E. Turner Overton; Вашингтонський університет — Сент-Луїс, штат Міссурі
- David Rimland; Університет Еморі — Атланта, штат Джорджія
- Martin Rodriguez, Університет Алабами в Бірмінгемі — Бірмінгем, штат Алабама
- Peter Shalit; Програма ВІЛ медичного центру шведської лікарні — Сіетл, штат Вашингтон
- Tracy Swan; Група дій із лікування — Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
- Zelalem Temesgen; Клініка Мейо — Рочестер, штат Міннесота
- Mary Vogler; Медичний коледж Вейл Корнелл — Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
- Dan Wlodarczyk; Каліфорнійський університет, Сан-Франциско — Сан-Франциско, штат Каліфорнія

ПРОЕКТ