

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА
«МЕДИЧНА ДОПОМОГА ДІТЯМ,
ХВОРИМ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ»**

Рецензенти:

Внутрішнє рецензування:

ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України».

Зовнішнє рецензування:

Малюта Руслан Миколайович — кандидат медичних наук, експерт з питань ВІЛ/СНІДу Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ), Женева;

Старець Олена Олександрівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії Одеського національного медичного університету;

Римаренко Наталія Вікторівна — доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії з курсом дитячих інфекцій Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

Клінічна настанова «Медична допомога дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію» прийнята нарадою дитячих лікарів-інфекціоністів/лікарів-педіатрів регіональних центрів профілактики та боротьби зі СНІДом 19 березня 2013 року.

Клінічну настанову розроблено в рамках реалізації Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки за підтримки гранту Глобального Фонду боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією 10 раунду.

Посібник виданий за підтримки Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні.

Координатор проекту:

Тетяна Іванівна Тарасова — керівник проектів з питань ВІЛ/СНІД

Клінічна настанова базується на оновлених рекомендаціях з лікування ВІЛ-інфекції у дітей: ВООЗ для Європейського регіону «Лікування та допомога при ВІЛ/СНІДі», які, у свою чергу, ґрунтуються на формалізованому аналізі наявних наукових даних (2012); Національного інституту здоров'я США (2011); Педіатричної європейської мережі з лікування СНІДу; результатах окремих наукових досліджень, що представлені в інтернет ресурсах MedScare, Pubmed, Medline, Medpage today. Основною метою Клінічної настанови є удосконалення медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям шляхом впровадження сучасних методів діагностики і лікування ВІЛ-інфекції, а також допомога медичним працівникам і пацієнту (їх представнику) приймати найбільш раціональне рішення у різних клінічних ситуаціях. Клінічна настанова включає ключові питання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям, а саме: АРТ, діагностику, лікування і профілактику опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань. Видання розраховане на дитячих лікарів-інфекціоністів/лікарів-педіатрів, які залучені до надання медичної допомоги дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію.

Клінічна настанова «Медична допомога дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію» розроблена робочою групою з питань розробки/адаптації клінічної настанови з діагностики та лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД та написання нової редакції клінічного протоколу з антиретровірусного лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію, яку створено при Державній службі України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань (наказ Держслужби України соцзахворювань від 04.10.2012 № 85) у такому складі:

1. **Ещенко Олена Григорівна** — кандидат медичних наук, заступник Голови Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань, голова робочої групи.
2. **Зеленська Марина Володимирівна** — кандидат медичних наук, начальник управління протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних, заступник голови робочої групи.
3. **Сторожук Людмила Анатоліївна** — кандидат медичних наук, начальник відділу організації медико-соціальної допомоги управління протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань.
4. **Метелиця Наталія Віталіївна** — головний спеціаліст відділу організації медико-соціальної допомоги управління протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань, секретар робочої групи.
5. **Комар Світлана Вікторівна** — завідувач Центром «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД» ОХМАТДИТ МОЗ України.
6. **Котова Наталя Володимирівна** — доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Одеського державного медичного університету.
7. **Волоха Алла Петрівна** — доктор медичних наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.
8. **Деліховська Наталія Йосипівна** — лікар-педіатр Хмельницького обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом.
9. **Дудіна Ольга Володимирівна** — старший фахівець відділу інноваційних програм ВБО «Всеукраїнська мережа ЛЖВ».
10. **Кисельова Галина Леонідівна** — лікар-педіатр Кримського республіканського центру профілактики та боротьби зі СНІДом.
11. **Кобища Юрій Віталійович** — кандидат медичних наук, спеціаліст зі стратегічної інформації ІПСШ/ВІЛ/СНІД Бюро ВООЗ в Україні.
12. **Місник Валентина Петрівна** — кандидат медичних наук, лікар вищої категорії, провідний науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України».
13. **Раус Ірина Володимирівна** — дитячий інфекціоніст Київського міського Центру профілактики та боротьби зі СНІДом та опортуністичними інфекціями (на базі Київської клінічної лікарні №5).
14. **Соболева Ярослава Володимирівна** — завідувач відділом планування та надання медичної допомоги ДУ «Український Центр СНІДу МОЗ України».
15. **Тарасова Тетяна Іванівна** — керівник проектів з питань ВІЛ/СНІД Представництва Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні.
16. **Ярош Наталія Петрівна** — доктор наук з державного управління, завідувач відділом наукових розробок стандартизації в охороні здоров'я ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України».

Особлива подяка за професіоналізм та плідну працю основним розробникам Клінічної настанови: **Комар Світлані Вікторівні** — завідувачу Центром «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД» ОХМАТДИТ МОЗ України та **Котовій Наталії Володимирівні** — доктору медичних наук, професору кафедри педіатрії №1 та неонатології Одеського державного медичного університету.

ЗМІСТ

СКОРОЧЕННЯ	10
ВИЗНАЧЕННЯ НАСТІЙНОСТІ ТА ЯКОСТІ РЕКОМЕНДАЦІЙ	12
I. ВСТУП.....	14
II. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ.....	16
1. Загальні питання діагностики ВІЛ-інфекції у дітей	16
1.1. Шляхи інфікування дитини ВІЛ	16
1.2. Показання до тестування дитини на ВІЛ.....	16
1.3. Порядок тестування дітей на ВІЛ.....	16
1.4. Базова інформація про діагностику ВІЛ-інфекції у дітей та лабораторні методи тестування на ВІЛ	17
2. Рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців	19
2.1. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців, які знаходяться на штучному вигодовуванні	20
2.2. Попередній діагноз тяжкої ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців з ризиком інфікування ВІЛ.....	21
2.3. Діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят, які зазнали впливу АРВ-препаратів у перинатальний період.....	21
3. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей віком 18 місяців і старше	22
4. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні.....	23
5. Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.....	24
6. Узагальнені рекомендації з діагностики ВІЛ-інфекції у дітей	24
III. ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ АРТ У ДІТЕЙ.....	27
IV. МЕДИЧНИЙ НАГЛЯД ТА АРТ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ.....	29
1. Медичний нагляд ВІЛ-інфікованих дітей до початку АРТ.....	29
1.1. Первинне обстеження дитини	29
1.2. Оцінка розвитку дитини	31
1.3. Оцінка та підтримка харчування дітей	32
1.4. Консультації дитини та осіб, які доглядають за дитиною	33

2. Показання до початку АРТ у дітей	33
2.1. Обґрунтування загальних підходів до початку АРТ	33
2.2. Показання до початку АРТ у дітей у віці до 36 місяців	33
2.3. Показання до початку АРТ у дітей у віці 36 місяців і старше	34
2.3.1. Клінічні критерії для початку АРТ	34
2.3.2. Імунологічні критерії для початку АРТ	35
2.3.3. Вірусологічні критерії для початку АРТ	35
2.4. Пізній початок АРТ	35
2.5. Узагальнені рекомендації з початку АРТ у дітей	36
3. Схеми АРТ першого ряду	36
3.1. Загальні підходи до вибору схем АРТ першого ряду	36
3.1.1. Вибір двох НІЗТ для схеми першого ряду	37
3.1.2. Вибір ННІЗТ або ІП для схеми першого ряду	37
3.2. Рекомендації щодо вибору І схеми АРТ дітям віком до 12 місяців	38
3.3. Рекомендації щодо вибору І схеми АРТ дітям 1 року життя і старше	38
3.4. Дози АРВ-препаратів та їх корекція під час лікування	39
4. Прихильність до АРТ	39
4.1. Наукові дані про роль прихильності до АРТ	39
4.2. Перешкоди до забезпечення високої прихильності до АРТ	40
4.3. Оцінка прихильності до АРТ	41
4.4. Підвищення прихильності до АРТ	42
4.5. Безперервна підтримка прихильності до АРТ	44
4.6. Розкриття діагнозу ВІЛ-інфекції дітям	44
4.7. Узагальнені рекомендації щодо формування та підтримки прихильності АРТ у дітей	45
5. Особливості АРТ у підлітків	46
5.1. Загальні положення про АРТ у підлітків	46
5.2. Вибір схем і доз АРВ-препаратів з урахуванням статевого дозрівання підлітка ..	47
5.3. Особливості формування прихильності у підлітковому віці	48
6. Критерії неефективності схеми АРТ першого ряду	48
6.1. Причини невдачі схеми АРТ	48
6.2. Критерії невдачі схеми АРТ	49
6.3. Тактика у разі виявлення вірусологічної або імунологічної невдачі схеми АРТ ..	51
7. Схеми АРТ другого ряду	52
7.1. Вибір схеми АРТ другого ряду, якщо до схеми першого ряду входили два НІЗТ та ННІЗТ	52
7.2. Вибір схеми АРТ другого ряду, якщо до схеми першого ряду входили два НІЗТ та ІП	53
7.3. Вибір схеми АРТ другого ряду, якщо до альтернативної схеми першого ряду входили три НІЗТ	53
8. Невдача схеми АРТ другого ряду	53
8.1. Резервні схеми АРТ	54
8.2. Можливі варіанти дій	54
8.3. Загальні правила призначення схем третього ряду або схем порятунку	55
9. Медичний нагляд ВІЛ-інфікованих дітей, які отримують АРТ	56
9.1. Порядок клінічного та лабораторного обстеження дітей, які отримують АРТ ..	56

9.2. Відновлення рівня CD4-лімфоцитів	57
9.3. Синдром відновлення функції імунної системи	57
9.4. Дослідження лікарської резистентності	60
9.5. Загальні питання переривання АРТ	61
9.6. Токсичність АРВ-препаратів	61
9.6.1. Окремі види побічних реакцій у дітей	62
9.6.2. Моніторинг та тактика ведення при побічних реакціях	62
10. Паліативна допомога і припинення АРТ	64
10.1. Основні принципи паліативної допомоги у дітей	64
10.2. Оцінка та контроль болю	65
10.3. Забезпечення харчування, рідини та симптоматична терапія як компоненти паліативної терапії	66
10.4.	
Психологічні аспекти паліативної терапії	67

V. МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ТА ІНШИХ ІНФЕКЦІЯХ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ. 68

1. Туберкульоз	68
1.1. Характеристика епідемічної ситуації	68
1.2. Шляхи передачі туберкульозу	68
1.3. Клініка та діагностика туберкульозу	69
1.3.1. Характеристика окремих методів діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих дітей	71
1.3.1.1. Скарги	71
1.3.1.2. Анамнез	71
1.3.1.3. Об'єктивне клінічне обстеження	71
1.3.1.4. Туберкуліодіагностика	72
1.3.1.5. Бактеріологічні та бактеріоскопічні методи	73
1.3.1.6. Рентгенологічні методи	74
1.3.1.7. Гістологічні методи	74
1.3.1.8. Тести ампліфікації нуклеїнових кислот	74
1.3.1.9. GeneXpert®	74
1.4. Лікування туберкульозу	75
1.4.1. Вибір схеми АРТ першого ряду для дітей, які отримують рифампіцин	75
1.4.2. Лікування туберкульозу, виявленого під час проведення АРТ	76
1.4.3. Хіміорезистентний туберкульоз	77
1.5. Профілактика туберкульозу	78
2. Медична допомога при опортуністичних та інших інфекціях	79
2.1. Гострі бактеріальні інфекції	80
2.1.1. Клініка та діагностика гострих бактеріальних інфекцій	81
2.1.2. Лікування гострих бактеріальних інфекцій	82
2.1.3. Профілактика гострих бактеріальних інфекцій	83
2.2. Інфекції, викликані бактеріями комплексу <i>Mycobacterium avium</i>	84
2.2.1. Клініка та діагностика МАК-інфекції	84
2.2.2. Лікування МАК-інфекції	85
2.2.3. Профілактика МАК-інфекції	85
2.3. Грибкові інфекції	86
2.3.1. Аспергільоз	86

2.3.1.1.	Клініка та діагностика аспергільозу	87
2.3.1.2.	Лікування аспергільозу	87
2.3.1.3.	Профілактика аспергільозу	87
2.3.2.	Кандидоз	87
2.3.2.1.	Клініка та діагностика кандидозу	88
2.3.2.2.	Лікування кандидозу	88
2.3.2.3.	Профілактика кандидозу	89
2.3.3.	Криптококоз	89
2.3.3.1.	Клініка та діагностика криптококозу	89
2.3.3.2.	Лікування криптококозу	90
2.3.3.3.	Профілактика криптококозу	90
2.3.4.	Пневмоцистна пневмонія	90
2.3.4.1.	Клініка та діагностика ПЦП	91
2.3.4.2.	Лікування ПЦП	92
2.3.4.3.	Профілактика ПЦП	93
2.4.	Паразитарні захворювання	94
2.4.1.	Токсоплазмоз	94
2.4.1.1.	Клініка та діагностика токсоплазмозу	95
2.4.1.2.	Лікування токсоплазмозу	96
2.4.1.3.	Профілактика токсоплазмозу	96
2.5.	Вірусні інфекції	97
2.5.1.	Цитомегаловірусна інфекція	97
2.5.1.1.	Клініка та діагностика ЦМВ-інфекції	98
2.5.1.2.	Лікування ЦМВ-інфекції	99
2.5.1.3.	Профілактика ЦМВ-інфекції	99
2.5.2.	Інфекція, спричинена вірусом простого герпесу	99
2.5.2.1.	Клініка та діагностика ВПГ-інфекції	100
2.5.2.2.	Лікування ВПГ-інфекції	100
2.5.2.3.	Профілактика ВПГ-інфекції	101
2.5.3.	Інфекція, спричинена вірусом Varicella-zoster	101
2.5.3.1.	Клініка та діагностика ВЗВ-інфекції	101
2.5.3.2.	Лікування ВЗВ-інфекції	102
2.5.3.3.	Профілактика ВЗВ-інфекції	103
2.5.4.	Інфекція, викликана вірусом гепатиту В	103
2.5.4.1.	Клініка та діагностики вірусного гепатиту В	103
2.5.4.2.	Лікування вірусного гепатиту В	104
2.5.4.3.	Профілактика вірусного гепатиту В	105
2.5.5.	Інфекція, викликана вірусом гепатиту С	105
2.5.5.1.	Клініка та діагностика вірусного гепатиту С	106
2.5.5.2.	Лікування вірусного гепатиту С	107
2.5.5.3.	Профілактика вірусного гепатиту С	110
2.5.6.	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	110
2.5.6.1.	Клініка та діагностика ПМЛ	110
2.5.6.2.	Лікування та профілактика ПМЛ	111
2.5.7.	Інфекція, спричинена герпесвірусом людини VIII типу	111
2.5.7.1.	Клініка та діагностика ВГЛ-VIII -інфекції	112
2.5.7.2.	Лікування та профілактика ВГЛ-VIII -інфекції	112
2.5.8.	Папіломавірусна інфекція	113
2.5.8.1.	Клініка та діагностика ПВЛ-інфекції	114
2.5.8.2.	Лікування та профілактика ПВЛ-інфекції	114

3. Імунізація ВІЛ-інфікованих дітей і дітей з високим ризиком інфікування ВІЛ	115
3.1. Особливості імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих дітей	115
3.2. Використання живих атенуйованих вакцин, що включені до Календаря щеплень	116
3.3. Узагальнені рекомендації щодо щеплення ВІЛ-інфікованих дітей і дітей із ризиком інфікування ВІЛ	116
3.4. Додаткові щеплення, показані ВІЛ-інфікованим дітям	117

VI. МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ СТАНАХ У ДІТЕЙ

1. ВІЛ-енцефалопатія	118
1.1. Клініка та діагностика ВІЛ-енцефалопатії	118
1.2. Лікування ВІЛ-енцефалопатії	121
2. Лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт	122
2.1. Клініка та діагностика ЛІП	122
2.2. Лікування ЛІП	123
3. ВІЛ-асоційовані лімфоми	123
3.1. Клініка та діагностика лімфом	124
3.2. Лікування лімфом	124
4. Гематологічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей	125
4.1. Анемія	125
4.1.1. Клініка та діагностика анемії	125
4.1.2. Лікування анемії	126
4.2. Нейтропенія	127
4.2.1. Клініка та діагностика нейтропенії	127
4.2.2. Лікування нейтропенії	129
4.3. Тромбоцитопенія	130
4.3.1. Клініка та діагностика тромбоцитопенії	130
4.3.2. Лікування тромбоцитопенії	130
4.4. Коагулопатії	132
4.5. Вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз	132
4.5.1. Клініка та діагностика ВГЛГ	133
4.5.2. Лікування ВГЛГ	134

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

ДОДАТОК 1. КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ (ВООЗ, 2012 Р.) .. 159

ДОДАТОК 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ (ВООЗ) .160

ДОДАТОК 3. РИЗИК ПРОГРЕСУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ДО СТАДІЇ СНІДУ ТА РИЗИК СМЕРТІ У ДІТЕЙ В НАЙБЛИЖЧІ 12 МІСЯЦІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КІЛЬКОСТІ CD4-ЛІМФОЦИТІВ

ДОДАТОК 4. КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

ДОДАТОК 5. ХАРАКТЕРИСТИКА АРВ-ПРЕПАРАТІВ.....	163
ДОДАТОК 6. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ АРВ-ПРЕПАРАТІВ, ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ.....	174
ДОДАТОК 7. НОМОГРАМА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПЛОЩІ ПОВЕРХНІ ТІЛА	177
ДОДАТОК 8. НОМОГРАМИ ЦЕНТИЛЬНОГО ТИПУ ДЛЯ ОЦІНКИ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДИТИНИ	178
ДОДАТОК 9. ОЦІНКА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ЗА ТАННЕРОМ	184
ДОДАТОК 10. ОЦІНКА ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ДИТИНИ РАНЬОГО ВІКУ.....	186
ДОДАТОК 11. ОЦІНКА АДАПТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ ДИТИНИ ЗА ШКАЛОЮ VINELAND	191
ДОДАТОК 12. КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ	202
ДОДАТОК 13. ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З КО-ІНФЕКЦІЄЮ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С І ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.....	206
ДОДАТОК 14. СИСТЕМА ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗА ШКАЛОЮ METAVIR.....	207

СКОРОЧЕННЯ

АлАТ	—	аланін амінотрансфераза
АРВ	—	антиретровірусний (а, і)
АРТ	—	антиретровірусна терапія
АсАТ	—	аспартат амінотрансфераза
БЦЖ	—	бацила Кальметта-Герена
ВГВ	—	вірус гепатиту В
ВГЛГ	—	вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз
ВГС	—	вірус гепатиту С
ВГЛ-VIII	—	герпесвірус людини VIII типу
ВЗВ	—	варицела-зостер вірус
ВІЛ	—	вірус імунодефіциту людини
ВН	—	вірусне навантаження
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ	—	вірус простого герпесу
ГЛГ	—	гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз
ГГТ	—	гамма глутамілтранспептидаза
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІБ	—	іmunний блотинг
ІВБДВ	—	Інтегроване ведення хвороб дитячого віку
ІП	—	інгібітор протеази
ІП / р	—	інгібітор протеази, посилений ритонавіром
ІФА	—	імуноферментний аналіз
КСБ	—	кислото-стійкі бактерії
КТ	—	комп'ютерна томографія
ЛДГ	—	лактатдегідрогеназа
ЛІП	—	лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт
ЛІПВЩ	—	ліпопротеїди високої щільності
ЛТБІ	—	латентна туберкульозна інфекція
МАК	—	атиповий мікобактеріоз, що викликається <i>Mycobacterium avium complex</i>
МБТ	—	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
МДК	—	мультидисциплінарна команда
МО	—	міжнародна одиниця
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МРТБ	—	мультирезистентний туберкульоз
НІЗТ	—	нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ	—	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
НПЗП	—	нестероїдні протизапальні препарати
ПВЛ	—	папіломавірус людини
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПМЛ	—	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ПЦП	—	пневноцистна пневмонія
РНК	—	рибонуклеїнова кислота
СВІС	—	синдром відновлення функції іmunної системи
СК	—	саркома Капоші
СНІД	—	синдром набутого імунодефіциту
ТБ	—	туберкульоз

ТМП / СМК	—	триметаприм / сульфаметоксазол — котримоксазол
УЗД	—	ультразвукова діагностика
ХРТБ	—	хіміорезистентний туберкульоз
ЦМВ	—	цитомегаловірус
ЦНС	—	центральна нервова система
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
CD4	—	рецептори, що несуть на своїй поверхні деякі Т-лімфоцити та інші клітини
CDC	—	United States Centers for Disease Control and Prevention – Центр з контролю та профілактики захворювань США
DOT	—	Directly Observed Therapy — терапія під безпосереднім наглядом
Hib	—	H. influenza тип В
Ig	—	імуноглобуліни
IL	—	інтерлейкін
SpO ₂	—	сатурація — насичення гемоглобіну киснем
TNF	—	фактор некрозу пухлини

Ухвалені скорочені позначення АРВ-препаратів:

ЗТС	—	ламівудин;
ABC	—	абакавір;
ATV	—	атазанавір;
AZT	—	азидотимідин або ZDV — зидовудин;
d4T	—	ставудин;
ddI	—	диданозин;
DRV	—	дарувавір;
EFV	—	ефавіренз;
ETV	—	етравірин;
FPV	—	фосампренавір;
FTC	—	емтрицитабін;
IDV	—	індинавір;
LPV / r	—	лопінавір / ритонавір,
MVC	—	маравірок;
NFV	—	нелфінавір;
NVP	—	невірапін,
RAL	—	ралтегравіра,
RTV	—	ритонавір;
SQV	—	саквінавір;
T-20	—	енфувіртид;
TDF	—	тенофовір;
TMC-278	—	рипілвірин;
TPV	—	типранавір;
ZDV	—	зидовудин або

ВИЗНАЧЕННЯ НАСТІЙНОСТІ ТА ЯКОСТІ РЕКОМЕНДАЦІЙ

При розробці рекомендацій та прийнятті рішень враховувались 2 основні параметри:

- настійність або сила рекомендацій на користь того чи іншого втручання з діагностики, лікування або профілактики захворювання;
- ступені доказовості і обґрунтованості рекомендацій (або якості отримання наукових даних, на яких вони засновані; таблиця 1).

Таблиця 1

Градація рекомендацій за силою і доказовістю

1A	<ul style="list-style-type: none">• Сильна рекомендація• Висока якість доказів• Користь явно переважає можливі ризики і витрати• Є результатом добре організованих рандомізованих контрольованих досліджень, збігаються з результатами інших відповідних досліджень; низька ймовірність того, що оцінка співвідношення «ризик / користь» у подальших дослідженнях буде переглянута• Може беззастережно застосовуватись у більшості пацієнтів у більшості випадків• Медичним працівникам слід дотримуватись сильних рекомендацій, окрім ситуацій, за яких є наявні причини для вибору іншої тактики
1B	<ul style="list-style-type: none">• Сильна рекомендація• Середня якість доказів• Користь явно переважає можливі ризики• Є результатом рандомізованих контрольованих досліджень, проте з істотними обмеженнями (розбіжність результатів, методологічні недоліки, непрямі або неточні дані) або результатом високоякісних досліджень іншого типу; оцінка співвідношення «ризик / користь» може бути змінена при подальших дослідженнях• Може застосовуватись у більшості пацієнтів• Медичним працівникам слід дотримуватись сильних рекомендацій, окрім ситуацій, за яких є наявні і переконливі причини для вибору іншої тактики
1C	<ul style="list-style-type: none">• Помірна рекомендація• Низька якість доказів• Користь може переважувати можливі ризики• Є результатом обсерваційних досліджень, несистематизованого клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень з серйозними недоліками; ефективність — невизначена• Може застосовуватись у більшості пацієнтів, проте у деяких випадках спостерігається низька якість
1D	<ul style="list-style-type: none">• Помірна рекомендація• Дуже низька якість доказів• Користь може переважувати ризики і витрати• Є результатом досліджень окремих випадків• Ґрунтується в основному на дослідженнях окремих випадків і думках експертів

2A	<ul style="list-style-type: none">• Слабка рекомендація• Висока якість доказів• Невелика різниця між користю, ризиком і витратами• Є результатом добре організованих рандомізованих контрольованих досліджень або переважної доказовості одного з них; низька ймовірність того, що оцінка співвідношення «ризик / користь» у подальших дослідженнях буде переглянута• Слабо обґрунтована рекомендація, оптимальні її дії залежать від збігу обставин, соціальних факторів або пацієнта
2B	<ul style="list-style-type: none">• Слабка рекомендація• Середня якість доказів• Різниця між користю, ризиком або витратами невелика, має місце певна невизначеність оцінок• Є результатом рандомізованих контрольованих досліджень із серйозними обмеженнями (розбіжність результатів, методологічні недоліки, непрямі або неточні дані); подальші дослідження можуть змінити оцінку співвідношення «ризик / користь»• У деяких пацієнтів за певних обставин альтернативні підходи можуть бути кориснішими
2C	<ul style="list-style-type: none">• Умовна рекомендація• Низька якість доказів• Невизначеність оцінок «користь», «ризик» і «витрат», невелика різниця між ними• Дані обсерваційних досліджень, несистематизованого клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень з серйозними недоліками; оцінка ефекту невизначена• Можуть бути доцільні альтернативні методи
2D	<ul style="list-style-type: none">• Дуже умовна рекомендація• Дуже низька якість доказів• Невизначеність оцінок «користь», «ризик» і «витрат», невелика різниця між ними• Докази ґрунтуються на дослідженнях окремих випадків і думках експертів• Альтернативні методи можуть використовуватись з тією ж частотою

I. ВСТУП

З часу написання, затвердження і виходу у світ Клінічного протоколу з антиретровірусного лікування та здійснення медичного нагляду дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію (Наказ МОЗ України від 13.04.2007 № 182) і Клінічного протоколу з лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД (Наказ МОЗ України від 07.04.2006 № 206) минає шостий рік. Цілком зрозуміло, що за цей час відбулись суттєві зміни у розумінні ВІЛ-інфекції у дітей, особливостей її проявів, діагностики та лікування. З'явилися нові медикаменти, відбулись зміни у веденні ВІЛ-інфікованих дітей з туберкульозом, вірусними гепатитами В і С.

Пріоритетною стратегією боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції залишається профілактичний напрямок. Первинна профілактика ВІЛ-інфекції серед осіб репродуктивного віку, планування сім'ї, доступ до тестування на ВІЛ усім вагітним, запобігання інфікуванню ВІЛ дитини за допомогою антиретровірусної терапії (АРТ) або антиретровірусної (АРВ) профілактики, раціональне розродження ВІЛ-інфікованих вагітних — усе це призвело до зниження частоти передачі ВІЛ від матері до дитини, у тому числі в Україні. Проте оновлена стратегія профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини передбачає подальшу елімінацію педіатричної ВІЛ-інфекції. Діти повинні народжуватись здоровими та жити вільними від ВІЛ-інфекції!

З 2004 р. в Україні впроваджена АРТ, спеціалістами накопичено чималий досвід лікування ВІЛ-інфекції у дітей. Лікарі, які здійснюють нагляд за ВІЛ-інфікованими дітьми, вже добре знають, що своєчасний початок АРТ і висока прихильність до лікування є запорукою повноцінного життя та розвитку ВІЛ-інфікованих дітей.

Стратегія щодо медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям та їх лікування в Україні базується на наступних принципах:

- АРТ надається в рамках комплексної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям;
- АРТ узгоджується з АРВ-профілактикою перинатальної передачі ВІЛ, яку дитина отримала;
- амбулаторно-поліклінічну, невідкладну та планову стаціонарну допомогу ВІЛ-інфікованим дітям надають на загальних засадах відповідно до клінічної ситуації та особливостей перебігу хвороби; специфічна допомога ВІЛ-інфікованим дітям на первинному рівні медико-санітарної допомоги включена до стратегії Інтегрованого ведення хвороб дитячого віку;
- спеціалісти усіх рівнів медичної допомоги тісно співпрацюють із спеціалістами з ВІЛ-інфекції у дітей територіальних центрів профілактики та боротьби зі СНІДом, які здійснюють медичний нагляд ВІЛ-інфікованих дітей, оцінюють перебіг ВІЛ-інфекції, призначають АРТ і здійснюють її моніторинг;
- спеціалізовану стаціонарну допомогу дітям з тяжким та стійким до стандартного лікування перебігом ВІЛ-інфекції, з резистентністю до АРТ, у складних випадках диференційної діагностики і лікування опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань здійснюють у Центрі «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД»;
- допомога ВІЛ-інфікованим немовлятам, дітям та підліткам є безперервною; вона узгоджується із лікуванням та допомогою надалі — в юнацькому і дорослому віці згідно з клінічним протоколом антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.

Сучасний підхід до поліпшення якості медичної допомоги вимагає від лікаря використання тільки надійних доказів, а від хворого всебічної поінформованості та активної участі у програмах профілактики та лікування власного захворювання. Згідно з Законом України від 2004 р № 1629-IV. «Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до

законодавства Європейського Союзу», упродовж останніх років в Україні відбувається гармонізація національної системи стандартизації медичної допомоги з європейськими принципами. Механізм розробки медичних технологій і нормативних документів в Україні здійснюється відповідно до Концепції управління якістю медичної допомоги в галузі охорони здоров'я, яка затверджена Наказом МОЗ України від 31.03.2008 № 166. Клінічна настанова «Медична допомога дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію» (далі — Клінічна настанова) розроблена на виконання зазначених нормативних документів та згідно з Наказом МОЗ України від 03.11.2009 № 798/75 «Про затвердження уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів, локальних протоколів медичної допомоги (клінічний маршрут пацієнта) на засадах доказової медицини» і Наказу МОЗ України від 11.03.2011 № 141 «Про затвердження Методичних рекомендацій «Уніфікована методика розробки індикаторів якості медичної допомоги».

Клінічна настанова базується на стандартах доказової медицини і має за мету удосконалити медичну допомогу ВІЛ-інфікованим дітям шляхом впровадження сучасних методів діагностики і лікування ВІЛ-інфекції, опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань, а також допомогти медичним працівникам і пацієнтам приймати найбільш раціональні рішення у різних клінічних ситуаціях. Сутність Клінічної настанови полягає у відповіді на питання: «Що може бути зроблено для надання ефективної медичної допомоги?», тобто це — еталонний варіант медичної практики на основі досягнень науки.

Оскільки в Україні відсутні можливості первинної розробки настанов та рекомендацій, ця Клінічна настанова базується на оновленій версії клінічних протоколів ВООЗ для Європейського регіону «Лікування та допомога при ВІЛ/СНІДі» (1, 2, 4, 10), які, у свою чергу, ґрунтуються на формалізованому аналізі наявних наукових даних. У цих документах вихована ціла низка нових даних високої наукової якості, отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях. Проте чимало рекомендацій ВООЗ для Європейського регіону все ще засновані на даних окремих досліджень, думках експертів або практичних міркуваннях. Саме тому до Клінічної настанови також увійшли оновлені рекомендації з лікування ВІЛ-інфекції у дітей Національного інституту здоров'я США (5) і Педіатричної європейської мережі з лікування СНІДу (6), рекомендації Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC) з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей та дітей з ризиком інфікування ВІЛ (3), також доступні результати окремих наукових досліджень, Інтернет ресурси — MedScape, Pubmed, Medline, Medpage today.

Клінічна настанова розглядає питання лікування і медичного ведення ВІЛ-інфікованих дітей до 15 років. Допомога ВІЛ-інфікованим дітям 15 років і старше здійснюється згідно з клінічним протоколом антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (9).

Клінічна настанова включає ключові питання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям, а саме: діагностику ВІЛ-інфекції, АРТ, діагностику, лікування та профілактику опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань. Клінічна настанова є основою для розроблення уніфікованих протоколів з АРТ, профілактики та лікування опортуністичних інфекцій і ВІЛ-асоційованих захворювань у дітей.

II. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

1. Загальні питання діагностики ВІЛ-інфекції у дітей

1.1. Шляхи інфікування дитини ВІЛ

Основний шлях інфікування ВІЛ дітей в Україні — це передача збудника від матері до дитини внутрішньоутробно або у пологах. Інфікування дітей ВІЛ при грудному вигодовуванні відбувається відносно рідко і, як правило, за умови зараження матері під час грудного вигодовування дитини.

Ризик передачі ВІЛ від матері до дитини за умови відсутності будь-яких заходів профілактики становить 40–41 %. Без АРВ-профілактики, але при виключенні грудного вигодовування, ВІЛ інфікується 25–30 % дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у тому числі 1/3 — заражається внутрішньоутробно через плаценту (переважно в останній місяць вагітності), 2/3 — у пологах у зв'язку з попаданням крові та секретівпологових шляхів матері на слизові оболонки та в травний тракт дитини. За умови проведення комплексу профілактичних заходів — АРВ-профілактика або АРТ матері під час вагітності та пологів, безпечне розродження ВІЛ-інфікованої жінки, післяконтактна АРВ-профілактика у новонародженої дитини — ризик передачі ВІЛ дитині може бути знижений до 0–2 % (10).

Інфікування дітей ВІЛ також може відбуватися парентеральним шляхом — через кров та забруднені кров'ю інструменти, а також статевим шляхом.

1.2. Показання до тестування дитини на ВІЛ

- Епідеміологічні (наявність ВІЛ-інфекції у матері, трансфузії крові та її продуктів в анамнезі, вживання наркотиків, ранні статеві стосунки, наруга над дитиною тощо).
- Клінічні/імунологічні (наявність захворювань та станів лабораторних змін, які супроводжують імунодефіцит, схожі на прояви ВІЛ-інфекції, див. Додатки 1, 2).
- Скринінгові (наприклад, вагітність у дівчаток підліткового віку).

1.3. Порядок тестування дітей на ВІЛ

Згідно з Законом України «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ» (2861–17 від 23.12.2010), тестування на ВІЛ повинно супроводжуватись дотестовим і післятестовим консультуванням, з дотриманням умов конфіденційності персональних даних. Тестування осіб віком від 14 років і старше проводиться добровільно, за наявності усвідомленої інформованої згоди особи, отриманої після надання їй попередньої консультації щодо особливостей тестування, його результатів і можливих наслідків, з дотриманням умов щодо конфіденційності персональних даних, у тому числі даних про стан здоров'я особи. Тестування дітей віком до 14 років та осіб, визнаних у встановленому законом порядку недієздатни-

ми, проводиться на прохання їх батьків або законних представників та за наявності усвідомленої інформованої згоди. Батьки та законні представники зазначених осіб мають право бути присутніми під час проведення такого тестування, ознайомлені з його результатами та зобов'язані забезпечити збереження умов конфіденційності даних про ВІЛ-статус осіб, інтереси яких вони представляють. Тестування дітей віком до 14 років, які позбавлені батьківського піклування та перебувають під опікою у дитячих чи навчальних закладах з повним державним утриманням, проводиться в разі усвідомлення ними наслідків і переваг такого огляду на прохання їх законних представників та за умови наявності усвідомленої інформованої згоди таких осіб лише з метою призначення дітям лікування, догляду та підтримки у зв'язку з ВІЛ-інфекцією. Законні представники таких малолітніх осіб мають право бути ознайомлені з результатами зазначеного тестування та зобов'язані забезпечити збереження конфіденційності даних про ВІЛ-статус осіб, інтереси яких вони представляють.

Згідно зі ст. 170 Сімейного кодексу України, у випадках, коли медичні працівники виявляють підозрілі на ВІЛ-інфекцію клінічні симптоми, а батьки усвідомлюють загрозу, але не вживають необхідних заходів до встановлення діагнозу, і подальше зволікання з обстеженням та лікуванням несе пряму загрозу здоров'ю та життю дитини, розпочинається процедура відібрання дитини у батьків без позбавлення їх батьківських прав. Медична установа, яка надає послуги дитині, інформує про життєву необхідність тестування на ВІЛ (або інші медичні маніпуляції, операції, специфічне лікування тощо) органи опіки та піклування, службу у справах дітей та прокуратуру у встановлений законом спосіб.

1.4. Базова інформація про діагностику ВІЛ-інфекції у дітей та лабораторні методи тестування на ВІЛ

Основним скринінговим методом лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції у дорослих та дітей, інфікованих ВІЛ неперинатальним шляхом, є твердофазовий імуноферментний аналіз (ІФА), що виявляє сумарний спектр антитіл проти антигенів ВІЛ. Для тестування використовуються тест-системи ІФА, які пройшли державну реєстрацію, мають документальне підтвердження якості, діагностичну чутливість (ДЧ) не менше 99 % і діагностичну специфічність (ДС) не менше 98 % (1В). ДЧ лабораторного методу визначає ймовірність позитивного результату за умови наявності захворювання; ДС лабораторного методу визначає ймовірність негативного результату при відсутності захворювання.

Згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.2010 № 1141 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення», якщо отримано позитивний або сумнівний результат ІФА, зразок сироватки з таким результатом тестують вдруге в двох лунках (дублях) тест-системи, на якій проводили скринінгове дослідження. Якщо після повторного тестування отримано негативний результат у двох лунках (дублях), зразок сироватки вважається таким, що не містить антитіл до ВІЛ. Зразки сироваток, що мають позитивний результат ІФА після повторного тестування хоч в одній лунці (дублі), потребують проведення підтверджувальних (верифікаційних) досліджень.

Підтверджувальні дослідження здійснюються на альтернативних тест-системах, що відрізняються від тестів, на яких проводили скринінгові дослідження (тест-системи інших виробників тестів). Використання комбінації ІФА та/або швидких тестів дозволяє отримати надійні та достовірні результати при проведенні підтверджувальних досліджень щодо наявності серологічних маркерів ВІЛ. В алгоритмі підтвердження застосовують тест-системи, що дозволяють виявляти антитіла до ВІЛ-1/2 та антиген р24 ВІЛ як в форматі комбінованих тестів, так і окремо для кожного з компонентів (антитіл або антигену). У разі отримання негативних результатів підтверджувальних досліджень зразки сироваток розцінюють як такі, що не містять антитіл до ВІЛ-1/2. У разі отримання позитивних результатів підтверджувальних досліджень зразок сироватки крові розцінюється як такий, що містить антитіла до ВІЛ.

У дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у віці до 18 місяців діагностувати ВІЛ-інфекцію серологічними методами неможливо, у зв'язку із наявністю в їх сироватці крові ма-

теринських антитіл — імуноглобулінів класу G (Ig G), що передаються плоду через плаценту внутрішньоутробно та циркулюють у крові дитини до 12–18 місяців. Один позитивний результат тесту на антитіла до ВІЛ методом ІФА з подальшим підтвердженням за стандартною процедурою у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у віці 18 місяців і старше підтверджує діагноз ВІЛ-інфекції, за рідким винятком пізньої серореверсії (зникнення материнських антитіл) (13).

Згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.2010 № 1141 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення» обстеження серологічними методами дитини, народженої жінкою зі встановленим ВІЛ-позитивним статусом або у якої за результатами тестування швидкими тестами виявлено позитивний результат, здійснюються при народженні в пологовому будинку та при взятті дитини на диспансерний облік у відповідному центрі СНІДу. Ці дослідження не дають можливості встановити ВІЛ-статус дитини, але мають значення для організації подальшого диспансерного нагляду дитини.

Рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у віці до 18 місяців вимагає використання прямих лабораторних методів, заснованих на виявленні самого вірусу або його компонентів (генетичного матеріалу або антигенів), так званих вірусологічних тестів (1А). ВООЗ настійно рекомендує використовувати такі методи і відповідні їм зразки біологічних рідин для дослідження:

- визначення ДНК ВІЛ у цільній крові або у сухій краплі крові;
- визначення РНК ВІЛ (якісне або кількісне) в плазмі або в сухій краплі крові;
- ультрачутливі методи визначення антигену р24 з дисоціацією імунних комплексів в плазмі або в сухій краплі крові (1А) (4, 11, 12).

Якісне визначення ДНК ВІЛ або РНК ВІЛ методом ПЛР використовують для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями. При цьому ДЧ тест-систем повинна бути не менше 95 % (в ідеалі — більше 98 %) і ДС — не менше 95 %; професійний рівень лабораторії повинен відповідати стандартам, що встановлюється за допомогою процедур зовнішнього та внутрішнього контролю якості лабораторних досліджень (1В) (4, 11, 12).

Визначення кількості копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові — вірусне навантаження (ВН) — використовують для виявлення показань для початку АРТ і моніторингу її ефективності (11). Цей тест також можна використовувати для підтвердження першого позитивного результату якісного визначення генетичного матеріалу ВІЛ.

Враховуючи, що вірусологічні дослідження можуть давати хибно-позитивні та хибно-негативні результати, для остаточної діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, необхідно отримати щонайменше два позитивних результати якісних тестів або по одному позитивному результату якісного та кількісного вірусологічних тестів (4, 12).

Як свідчать наукові дослідження, ДЧ і ДС діагностичного тесту на ВІЛ залежить від його характеристик. Достовірність результатів можуть знижувати відхилення від стандартів при збиранні і транспортуванні біологічного матеріалу на доаналітичному/аналітичному етапі. Кількість хибно-позитивних і хибно-негативних результатів також залежить від поширеності ВІЛ серед населення, яке охоплене тестуванням. Наприклад, за умови поширеності ВІЛ-інфекції — 5 % серед 10 000 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями: 500 будуть ВІЛ-інфіковані, а 9 500 — не інфіковані ВІЛ. При обстеженні даної когорти вірусологічними тестами з ДЧ 95 % і ДС — 98 %, позитивні результати будуть виявлені у 665 випадках (475 — будуть дійсно позитивні, 190 — хибно-позитивні), негативні результати — у 9335 випадках (9310 — дійсно негативні, 25 — хибно-негативні). Таким чином, при першому тестуванні прогностична цінність позитивного результату дорівнює 71,4 %, прогностична цінність негативного результату — 99,7 %. Як наслідок, 25 дітей з хибно-негативними результатами при однократному тестуванні не розпочнуть своєчасно АРТ і маючимуть високий ризик смерті. Друге тестування тим самим тестом дає можливість з високим ступенем вірогідності встановити діагноз ВІЛ-інфекції: прогностична цінність другого позитивного результату дорівнює 99,2 %,

прогностична цінність другого негативного результату — 88,7 %. Слід зазначити, чим нижче поширеність ВІЛ-інфікованих у популяції, яку обстежують на ВІЛ, тим нижче прогностична цінність першого результату тесту. Так, при зниженні рівня перинатальної трансмісії ВІЛ до 2 % прогностична цінність першого позитивного результату тесту на ВІЛ дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю, знижується до 50,3 %; при цьому прогностична цінність другого позитивного результату дорівнює 98 % (4).

Два позитивні результати вірусологічних тестів, що отримані в окремих зразках крові, підтверджують діагноз ВІЛ-інфекції, незалежно від віку дитини (1А). При цьому зразки крові з пуповини не повинні використовуватися для діагностичних досліджень вірусологічними тестами у зв'язку з можливим їх забрудненням материнською кров'ю (13).

Вірусологічні дослідження зразків цільної крові та висушеної крові (сухої краплі крові) демонструють однакову ДЧ та ДС. Зразки сухої краплі крові легко і зручно збирати, зберігати й обробляти; для взяття крові не потрібна пункція вени (кров береться з пальця або п'ятки дитини); сухі краплі крові більш безпечні для оточуючих, ніж рідкі проби крові; зразки стабільні при кімнатній температурі протягом тривалого часу, не потребують холодового ланцюга при транспортуванні; можуть надсилатися до централізованої лабораторії поштою (11). Суху краплю крові зручно використовувати при обстеженні немовлят, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у пологових відділеннях (будинках) та лікувально-профілактичних закладах первинної ланки. Цей метод поліпшує доступ до ранньої лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції вірусологічними методами у немовлят (4, 12, 14–18).

2. Рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців

Рання діагностика ВІЛ у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, що здійснюється вірусологічними тестами, дозволяє рано розпочати АРТ, що зберігає здоров'я та життя ВІЛ-інфікованої дитини. При перинатальному інфікуванні ВІЛ захворювання може прогресувати дуже швидко і призвести до смерті у ранньому віці (19). У країнах з низьким рівнем доходів майже у 80 % ВІЛ-інфікованих дітей, які у віці 6 тижнів не мають клінічних проявів захворювання, вже у віці 6–12 місяців реєструється прогресування хвороби, що потребує призначення АРТ (20, 21). Європейське когортне дослідження показало, що і в країнах з високим рівнем доходів при ранньому початку АРТ смертність серед ВІЛ-інфікованих немовлят на 75 % нижча, ніж при пізньому початку лікування (22).

Для виявлення у дитини ризику інфікування ВІЛ дуже важливо визначити ВІЛ-статус матері під час вагітності (1А). Якщо у матері відсутні будь-які результати тестування на ВІЛ на момент народження дитини або отримано позитивний результат експрес-тестування на ВІЛ під час пологів, зразок пуповинної крові новонародженої дитини в обов'язковому порядку направляється для тестування на антитіла до ВІЛ методом ІФА із стандартною процедурою підтвердження позитивного результату (23). Позитивний результат серологічного тесту на ВІЛ в крові новонародженої дитини з пуповини вказує на інфікування ВІЛ матері та на ризик перинатального інфікування ВІЛ дитини, що потребує ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дитини та особливого медичного ведення (консультування з питань вигодовування, вакцинації за календарем для ВІЛ-інфікованих дітей до уточнення діагнозу, первинної профілактики пневмоцистної пневмонії з 4–6-тижневого віку).

Якщо у матері під час вагітності результати ІФА були негативними, а у дитини у віці 2–18 місяців життя виявлені клінічні ознаки, що потребують тестування на ВІЛ, необхідно тестувати на антитіла до ВІЛ і дитину, і матір. На підставі отриманих результатів тестування матері та дитини визначають необхідність вірусологічного тестування дитини на ВІЛ.

2.1. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців, які знаходяться на штучному вигодовуванні

ДЧ вірусологічного дослідження залежить від віку дитини, в якому воно проведено. ДНК і РНК ВІЛ не виявляються в крові після недавнього зараження і зазвичай можуть бути виявлені через 1–2 тижні після інфікування (11).

Згідно з даними, що були отримані у 90-х роках ХХ сторіччя до введення комплексної профілактики перинатальної передачі ВІЛ, у віці 48 годин вірусологічними тестами можна виявити 30–40 % ВІЛ-інфікованих дітей, які інфікувалися ВІЛ антенатально (вроджена ВІЛ-інфекція). У дітей, інфікованих ВІЛ у пологах (інтранатальне інфікування), результат вірусологічного дослідження в перші 48 годин життя зазвичай негативний і стає позитивним через 1–2 тижні (24). Подальші дослідження в США встановили, що в результаті впровадження комплексної перинатальної профілактики передачі ВІЛ на фоні зниження рівня трансмісії ВІЛ до 1,6 % у перші роки ХХІ сторіччя, частка дітей, інфікованих ВІЛ антенатально, зросла до 80 % (25).

Є дані, що у дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ спостерігається набагато швидше прогресування захворювання, ніж у інфікованих інтранатально, тому вони потребують більш активної тактики ведення (24, 25). Проте дані інших досліджень демонструють, що рівень ВН у дітей з антенатальним та інтранатальним інфікуванням статистично не відрізняється після 2-місячного віку. При цьому вказується, що рівень ВН у крові дитини після першого місяця життя дозволяє більш точно прогнозувати швидкість прогресування захворювання, ніж час, коли вірусологічні тести виявилися позитивними (26).

За рекомендаціями ВООЗ, для виявлення дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ через 48 годин після народження бажано провести тестування вірусологічними методами (якісне визначення ДНК ВІЛ, у тому числі з сухої краплі крові, але не крові з пуповини!). Тестування для виявлення антенатального інфікування ВІЛ рекомендується усім новонародженим, народженим ВІЛ-серопозитивними матерями. Особливо важливо це дослідження для тих дітей, що мають найвищий ризик інфікування ВІЛ:

- народжені ВІЛ-інфікованими матерями, які не отримували антенатальну медичну допомогу та / або пренатальну АРТ / АРВ-профілактику;
- якщо у матері перед пологами ВН > 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл;
- народжені з малою масою тіла (2500 г і менше) (27).

Можливість виявити ВІЛ-інфікованих серед немовлят, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, за допомогою будь-яких вірусологічних тестів різко зростає у віці після 2 тижнів (27). Усім дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, необхідно провести вірусологічне дослідження крові у віці 4–6 тижнів (1А). Воно дозволяє виявити більше 95–100 % немовлят, інфікованих ВІЛ внутрішньоутробно та під час пологів. Більш пізня діагностика ВІЛ-інфекції створює умови для прогресування хвороби, є доведеним фактором ризику смерті дитини у ранньому віці (28–32). В Україні це вірусологічне дослідження проводять у віці дитини 1–2 місяці.

Якщо результат вірусологічного тестування дитини для виявлення антенатального інфікування ВІЛ у віці 48 год позитивний, наступний вірусологічний тест (бажано визначення ВН) доцільно проводити якнайшвидше, але не пізніше, ніж через 4 тижні. Водночас дитині слід визначити імунний статус та провести підготовку до АРТ і розпочати АРТ. Другий позитивний результат вірусологічного дослідження (якісного або кількісного) підтверджує ВІЛ-інфекцію. При цьому слід пам'ятати, що наявність у дитини ВН, що не визначається, не підтверджує, але і не виключає її інфікування ВІЛ (особливо, за умови АРВ-профілактики перинатальної передачі ВІЛ), тому при отриманні такого результату для підтвердження першого позитивного результату вірусологічного тесту потрібне ще одне тестування дитини на наявність ДНК ВІЛ методом ПЛР (якісним методом).

Якщо у віці 48 годин отримано негативний результат вірусологічного дослідження або дослідження не проводилося, а у віці 4–8 тижнів отримано перший позитивний результат (якісного тесту), для його підтвердження необхідно якнайшвидше повторити вірусологічне

дослідження (бажано визначення ВН) іншої проби крові. При цьому слід визначити імунний статус, негайно провести підготовку до специфічного лікування і розпочати АРТ.

Якщо у віці 1–2 місяців отримано другий або перший негативний результат вірусологічних тестів, наступне тестування на ВІЛ (якісне дослідження) здійснюють у віці 3–4 місяців.

Виявлення у віці 3–4 місяців першого позитивного результату вірусологічного тесту потребує негайного підтвердження (бажано визначення ВН), визначення імунного статусу, проведення підготовки і початку АРТ. Вірусологічне дослідження необхідно повторити якнайшвидше з іншим зразком крові.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, якщо дитина не була обстежена вірусологічними тестами у перші 8 місяців, уточнення ВІЛ-статусу у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю, віком 9–18 місяців без клінічних проявів ВІЛ-інфекції за допомогою вірусологічних тестів доцільно здійснювати після отримання позитивного результату серологічного тесту методом ІФА. При позитивному результаті вірусологічного дослідження ВІЛ-інфікованим дітям цього віку, навіть без клінічних проявів хвороби, слід визначити рівень CD4-лімфоцитів, ВН, провести підготовку і розпочати АРТ якомога швидше (1С).

Доведено, що своєчасне інформування батьків та лікаря, який здійснює медичний нагляд дитини, про позитивний результат вірусологічного тесту сприяє ранньому початку АРТ, саме тому інформація надається якнайшвидше, але не пізніше 4 тижнів після взяття зразка крові (1А).

2.2. Попередній діагноз тяжкої ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців з ризиком інфікування ВІЛ

Виявлення клініко-лабораторних ознак ВІЛ-інфекції у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю, з невизначеним ВІЛ-статусом до 18-місячного віку потребує термінового повторного її обстеження на ВІЛ вірусологічними методами (бажано визначення ВН). Хворим немовлятам з ознаками важкої ВІЛ-інфекції при недоступності вірусологічного дослідження настійно рекомендується проводити серологічне дослідження на ВІЛ і використовувати клінічний алгоритм для встановлення попереднього клінічного діагнозу важкої ВІЛ-інфекції (1С).

За відсутності доступу до вірусологічних досліджень попередній діагноз важкої ВІЛ-інфекції встановлюється дітям у віці до 18 місяців за наступних умов:

- позитивний результат серологічних тестів на ВІЛ у матері, пізня стадія ВІЛ-інфекції у матері або смерть матері від ВІЛ-інфекції;
- позитивний результат серологічних тестів на ВІЛ у дитини;
- ймовірні ознаки важкої ВІЛ-інфекції у дитини та / або несприятливого прогнозу, а саме: кандидозний стоматит, важка пневмонія, сепсис або будь-яке СНІД-індикаторне захворювання (пнеумоцистна пневмонія, криптококовий менінгіт, виснаження, ВІЛ-асоційовані пухлини, позалегеновий туберкульоз);
- відсоток CD4-лімфоцитів у дитини < 25 % (32–35).

Дитина, якій за означеними критеріями встановлений діагноз важкої ВІЛ-інфекції, потребує невідкладного призначення АРТ. Якщо не буде можливості зробити вірусологічне дослідження, то для підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції у віці 18 місяців слід провести повторне серологічне дослідження крові дитини на ВІЛ.

2.3. Діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят, які зазнали впливу АРВ-препаратів у перинатальний період

Провірусна ДНК виявляється в мононуклеарах периферичної крові ВІЛ-інфікованої дитини, тому ДЧ якісного тесту на ДНК ВІЛ не залежить від впливу АРВ-препаратів, які при-

ймала матір під час вагітності та дитина після народження для післяконтактної профілактики (28, 30, 31, 35–38).

Натомість АРВ-препарати впливають на ДЧ методу якісного і кількісного визначення РНК ВІЛ у плазмі крові. АРВ-препарати блокують реплікацію ВІЛ і тим зменшують кількість ВІЛ у плазмі крові, тому негативний результат на наявність РНК ВІЛ у плазмі не виключає наявності ВІЛ в організмі (39). Дітям, які отримують післяконтактну профілактику, не слід визначати РНК ВІЛ упродовж періоду прийому АРВ-препаратів та щонайменше 3 тижнів після відміни медикаментів.

3. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей віком 18 місяців і старше

Дітям віком 18 місяців і старше діагноз ВІЛ-інфекції встановлюється на підставі одного позитивного результату визначення антитіл до ВІЛ у сироватці крові методом ІФА із підтвердженням за стандартною процедурою, незалежно від ВІЛ-статусу матері (1В).

Згідно з Наказом МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення» від 21.12.2010 № 1141, тестування дитини, яка народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю, у віці 18 місяців методом ІФА здійснюють на двох альтернативних тест-системах (перша — для одночасного виявлення антитіл до ВІЛ-1/2 та антигену р24 ВІЛ-1, друга — з найвищим показником специфічності). При отриманні негативних результатів тестування подальшого обстеження на ВІЛ дитина не потребує. За наявності позитивних результатів у двох або одній тест-системі ІФА здійснюють додаткове дослідження методом імуноного блоту. При отриманні позитивного результату у двох тест-системах для ІФА та негативного при тестуванні в імуноному блоті зразок сироватки вважається таким, що не містить антитіла до ВІЛ. При отриманні позитивного результату в двох тест-системах для ІФА та тест-системі для імуноного блоту зразок сироватки вважається таким, що містить антитіла до ВІЛ. У разі отримання незначених результатів досліджень дітей у віці 18 місяців методом імуноного блоту обстеження дітей продовжують до 20–24 місяців.

Рідкими причинами негативних результатів серологічних досліджень у ВІЛ-інфікованих дітей можуть бути агаммаглобулінемія в результаті тяжкого імунодефіциту (дитина втрачає антитіла до ВІЛ і не виробляє нові) та дуже ранній початок АРТ і досягнення ВІЛ, що не визнається (дитина не встигає виробити антитіла до ВІЛ).

Якщо у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю, були отримані негативні результати вірусологічних тестів, виключено інші шляхи передачі ВІЛ (наприклад, такі, як отримання інфікованих препаратів крові, сексуальне насильство з боку ВІЛ-інфікованої людини, отримання твердої їжі, яку жувала ВІЛ-інфікована людина) і відсутні клінічні та лабораторні ознаки ВІЛ-інфекції, але є антитіла до ВІЛ у віці 18 місяців і старше, доцільно продовжувати обстеження дитини.

Материнські антитіла до ВІЛ у поодиноких випадках можуть циркулювати у крові дитини після 18 місяців. З остаточно невстановлених причин серореверсія у таких дітей настає у 20–24 місяці. Таких дітей слід повторно тестувати на антитіла до ВІЛ, до встановлення факту втрати материнських антитіл (40). У випадках виявлення клінічних ознак, схожих на ВІЛ-інфекцію, або тривалому зберіганні антитіл до ВІЛ рекомендується провести повторне вірусологічне дослідження. Наявність генетичного матеріалу ВІЛ у крові вказуватиме на інфікування ВІЛ, необхідність дослідження імуноного статусу та призначення АРТ. Попередні вірусологічні дослідження слід вважати хибно негативними (41–45). Серед причин хибно-негативних результатів ПЛР на ДНК ВІЛ виділяють наступні:

- субтип вірусу не перекривається профілем чутливості тест-системи;
- низька ДЧ тестів;
- технічні порушення на доаналітичному та аналітичному етапах (46–48).

4. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні

Відповідно до рекомендацій Європейського регіонального бюро ВООЗ (2009), ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується повністю відмовитися від годування дітей грудьми, якщо штучне вигодовування відповідає наступним критеріям:

- *прийнятність* для матері та людей з її близького оточення — немає ніяких перешкод до штучного вигодовування дитини, пов'язаних з культурними традиціями або соціальними умовами, або викликаних страхом стигматизації чи дискримінації;
- *доступність* якісних адаптованих замінників грудного молока;
- *фінансова доступність* — мати (і її сім'я) за підтримки громадських організацій або системи охорони здоров'я (якщо необхідно) здатні оплачувати витрати, пов'язані з покупкою, приготуванням і використанням замінників грудного молока, а також усі інші витрати, пов'язані зі штучним вигодовуванням (паливо, чиста вода, мило, інші приналежності), не завдаючи шкоди здоров'ю і харчуванню сім'ї;
- *здійсненність* — у матері (у її родині) достатньо часу, знань, навичок та інших умов для приготування молочної суміші і годування дитини до 12 разів на добу;
- *стабільність* — постійне і безперервне постачання і надійна система розподілу всіх інгредієнтів і продуктів, необхідних для штучного вигодовування; вони повинні бути доступні протягом усього часу, доки дитина їх потребує (до 1 року і старше);
- *безпека* — суміш для штучного харчування готується правильно з дотриманням гігієнічних норм і правильно зберігається; дитина отримує її в достатніх кількостях з дотриманням гігієнічних вимог (миття рук і чиста пляшка або, що краще, чашка) (10).

В умовах, коли штучне вигодовування не відповідає вищевказаним критеріям, обирається грудне вигодовування дитини. Наукові дослідження показують, що якщо мати або дитина отримують АРВ-препарати, ризик передачі ВІЛ дитині при виключно грудному вигодовуванні знижується (але не виключається). Якщо мати почала АРТ під час вагітності, вона повинна продовжувати її протягом всього періоду грудного вигодовування. Є підстави вважати, що поступове припинення грудного вигодовування до 12 місяців безпечніше, ніж швидке припинення в 6-місячному віці.

Рання діагностика ВІЛ-інфекції у дитини на грудному вигодовуванні здійснюється у декретовані терміни методом ПЛР ДНК ВІЛ. За необхідності тестування повторюється у будь-який термін. Два позитивних результати вірусологічних досліджень підтверджують інфікування ВІЛ.

Якщо під час грудного вигодовування у дитини отримано негативні результати вірусологічних тестів, це не виключає діагноз ВІЛ-інфекції. Про виключення діагнозу ВІЛ-інфекції свідчать два негативних результати вірусологічних тестів, які отримані не раніше ніж через 6 тижнів після повного припинення грудного вигодовування.

Діагностика ВІЛ-інфекції на підставі серологічних досліджень у дітей на грудному вигодовуванні здійснюється при отриманні позитивного результату тестування на антитіла до ВІЛ методом ІФА у віці після 18 місяців із стандартною процедурою підтвердження.

Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції на підставі негативних результатів серологічних досліджень здійснюється за стандартною процедурою у віці 18 місяців і старше за умови, що зразки крові були взяті не раніше ніж через 6 місяців після повного припинення годування груддю.

5. Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями

Якщо у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю, віком до 18 місяців на штучному вигодовуванні отримано два або більше негативних результати вірусологічних тестів, вважається, що ця дитина, ймовірно, не інфікована ВІЛ (1В), за умови, що ці результати отримані в оптимальні терміни тестування дитини:

- один тест методом ПЛР на ДНК ВІЛ — у віці 1–2 місяці;
- другий тест методом ПЛР на ДНК ВІЛ — у віці 3–4 місяці.

При отриманні двох негативних результатів вірусологічних досліджень, отриманих в оптимальні терміни обстеження, за умови відсутності грудного вигодовування та інших ризиків інфікування ВІЛ, відсутності будь-яких клінічних чи лабораторних ознак ВІЛ-інфекції, первинну профілактику пневмоцистної пневмонії відмінюють, вакцинацію дитини здійснюють на загальних засадах.

Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, здійснюється у віці 12–18 місяців на підставі двох негативних результатів дослідження на антитіла до ВІЛ, отриманих в окремих зразках крові (2С) (49). При цьому слід враховувати, що в більшості випадків зникнення материнських антитіл у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, відбувається на 12–18 місяці життя, у рідких випадках — пізніше.

Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей у віці 18 місяців і старше, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, здійснюється на підставі одного негативного результату дослідження крові на антитіла до ВІЛ.

В обох випадках передбачається, що для виключення діагнозу ВІЛ-інфекції у дитини не повинно бути ніяких інших лабораторних ознак ВІЛ-інфекції (наприклад, ніяких позитивних вірусологічних результатів тестів або низького рівня CD4-лімфоцитів, або нейтропенії чи лімфопенії у загальному аналізі крові) або клінічних проявів ВІЛ-інфекції, вона не знаходилася, принаймні в останні 6 місяців, на грудному вигодовуванні та не мала інших ризиків інфікування ВІЛ (50).

Якщо у дитини з негативним результатом серологічного тесту у віці 18 місяців і старше є клінічні або лабораторні ознаки імунодефіциту, або грудне вигодовування припинено менше 6 місяців тому, або були інші ризики інфікування ВІЛ, медичний нагляд дитини та її обстеження слід продовжувати. Вірусологічне дослідження доцільно провести, якщо є клініко-лабораторні прояви ВІЛ-інфекції та після припинення грудного вигодовування пройшло більше 6 тижнів. Дітям з серореверсією і клініко-лабораторними проявами імунодефіциту доцільно провести додаткове клініко-лабораторне обстеження для виявлення інших причин такого стану (наприклад, наявність первинного імунодефіциту, іншого тяжкого захворювання, туберкульозу тощо).

6. Узагальнені рекомендації з діагностики ВІЛ-інфекції у дітей

Для оцінки ризику інфікування ВІЛ у новонародженої дитини і вибору подальшої тактики її медичного нагляду необхідно знати ВІЛ-статус її матері. Якщо дитина, народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю або матір'ю, у якої отримано позитивний результат експрес-тестування на ВІЛ під час пологів, або у якої відсутні будь-які результати тестування на ВІЛ к моменту народження дитини, зразок пуповинної крові новонародженої дитини в обов'язковому порядку направляється для тестування на антитіла до ВІЛ методом ІФА із стандартною процедурою підтвердження позитивного результату.

Алгоритм ранньої діагностики ВІЛ-інфекції вірусологічними методами у дітей, які народжені ВІЛ-інфікованими матерями, наведено на рис. 1. Даний алгоритм використовується для немовлят, які знаходяться на штучному вигодовуванні. Два позитивних результати віру-

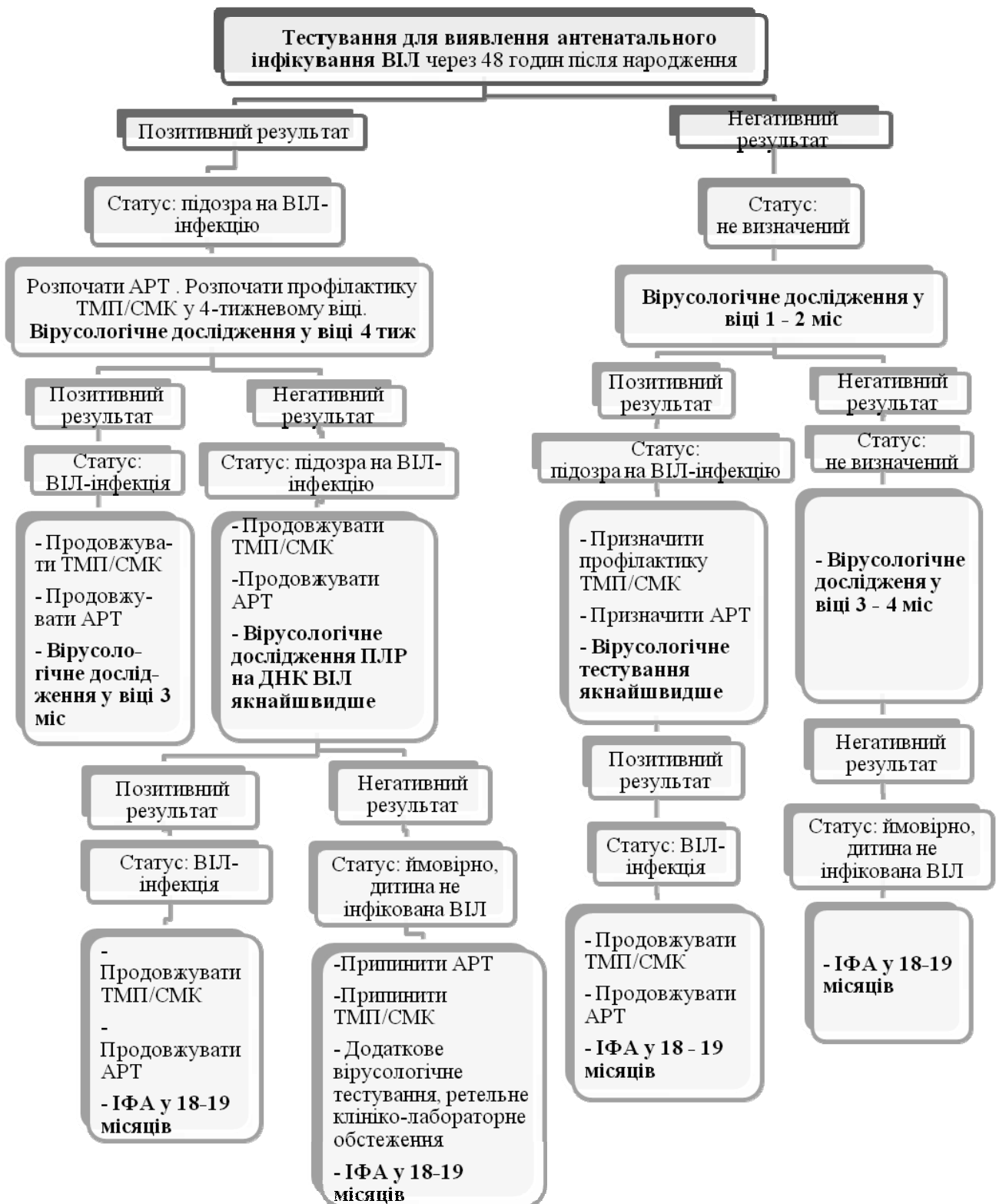


Рис. 1. Алгоритм ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, які знаходяться на штучному вигодовуванні.

сологічних тестів, які отримані в окремих зразках крові (але не в крові з пуповини), підтверджують діагноз ВІЛ-інфекції, незалежно від віку дитини (1А).

Для виявлення дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ дослідження вірусологічними тестами бажано провести через 48 годин після народження. Це обстеження може бути повсюдно доступним за умови впровадження технологій дослідження на ДНК ВІЛ сухої краплі крові. Перший вірусологічний тест — якісне визначення ДНК ВІЛ методом ПЛР. При отриманні першого позитивного результату наступним дослідженням повинно стати визначення ВН (кількісне визначення РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові). При цьому слід пам'ятати, що коли у плазмі крові не визначається РНК ВІЛ, ВІЛ-інфекція не підтверджується, але й не виключається (особливо за умови АРВ-профілактики перинатальної передачі ВІЛ). У таких ситуаціях слід зробити повторний тест методом ПЛР на ДНК ВІЛ.

Якщо у дитини в оптимальні терміни обстеження отримано 2 негативні результати вірусологічних тестів (один негативний результат у віці >1 міс, другий — у віці > 3 міс) дитина, ймовірно, не інфікована ВІЛ. До отримання 2 негативних результатів вірусологічних тестів в оптимальні терміни медичне ведення дітей з ризиком інфікування ВІЛ включає: первинну профілактику пневмоцистної пневмонії (з 4–6-тижневого віку) і вакцинацію, згідно з рекомендаціями для ВІЛ-інфікованих дітей.

Якщо дитина на грудному вигодовуванні та/або отримує АРВ-препарати, алгоритм її тестування вірусологічними тестами такий же, як у дітей на штучному вигодовуванні, але трактування негативних результатів має деякі особливості (див. п/розділи 2.3 і 4 цього розділу).

Хоча згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2010 № 1141 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення», якщо дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою, має два позитивні результати щодо наявності провірусної ДНК ВІЛ або якщо дитині призначена АРТ у віці до 18 місяців, така дитина не потребує обстеження методом ІФА та методом імунного блоту у віці 18 місяців, на думку експертів, враховуючи складність питання ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей з ризиком інфікування ВІЛ, таку дитину доцільно обстежити на ВІЛ серологічними методами у віці 18 місяців і старше.

Одноразовий негативний результат дослідження на антитіла до ВІЛ у матерів, особливо, якщо тестування проводилося на ранніх термінах вагітності, не виключає контакту з ВІЛ у народжених ними дітей, адже жінки могли інфікуватися ВІЛ у пізніх термінах вагітності або під час грудного вигодовування. Саме тому немовлятам і дітям з клінічними ознаками, подібними до ВІЛ-інфекції, проводять тестування на ВІЛ незалежно від ВІЛ-статусу матері під час вагітності. У такому випадку слід починати обстеження дитини та її матері серологічними методами. Вірусологічне дослідження призначають серопозитивній дитині у віці до 18 місяців, якщо матір серопозитивна або її неможливо обстежити на ВІЛ (1С).

Коли діагноз ВІЛ-інфекції виявляється у немовляти або у дитини раннього віку, як правило, не тільки матір інфікована ВІЛ. У такому випадку необхідно пропонувати тестування на ВІЛ (з проведенням дотестового консультування) іншим членам родини: дітям, статевому партнеру матері.

У дітей 18 місяців і старше, як і у дорослих, при обстеженні на ВІЛ за будь-якими показаннями (клінічними, епідеміологічними, скринінговими) для визначення остаточного діагнозу ВІЛ-інфекції можна впевнено використовувати серологічні дослідження на ВІЛ (ІФА, в тому числі експрес-тест) із наступним лабораторним підтвердженням позитивного результату за стандартно прийнятою процедурою (1А).

III. ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ АРТ У ДІТЕЙ

Сучасні АРВ-препарати не вивільняють організм людини від ВІЛ. В основі персистенції ВІЛ в організмі є здатність вірусу вражати саме ті клітини, які відіграють ключову роль в імунній відповіді на вірусну інфекцію і позбавляють від збудників організм людини та здатні формувати ефективну імунну відповідь, а також тривалий період напіврозпаду латентно інфікованих CD4-клітин (51–54). Тобто ВІЛ спричиняє хронічну інфекцію, яка потребує АРТ упродовж життя.

Основна мета АРТ — максимально можливе зниження ВН на максимально довгий термін часу для збереження або поліпшення здоров'я дитини і забезпечення її повноцінного розвитку.

Завдяки досягненню вірусологічної мети досягаються головні цілі АРТ:

- клінічна – подовження життя і поліпшення її якості, забезпечення повноцінного фізичного, психомоторного та інтелектуального розвитку дитини;
- імунологічна — збереження і, при необхідності, відновлення імунітету для запобігання опортуністичним інфекціям, СНІД-асоційованим онкологічним захворюванням та іншим ВІЛ-асоційованим станам;
- епідеміологічна — зниження ризику передачі ВІЛ іншим особам.

На сьогодні існують наступні групи АРВ-препаратів (Додатки 4, 5):

- нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ);
- ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ);
- інгібітори протеази (ІП);
- інгібітори інтеграли (ІІ);
- інгібітори входу (ІВ).

Стандартна схема АРТ першого ряду складається з трьох препаратів. Існують три типи режимів:

- 1) базуються на ННІЗТ (2НІЗТ + 1 ННІЗТ);
- 2) базуються на ІП (2 НІЗТ+ 1 ІП);
- 3) базуються на НІЗТ (3 НІЗТ).

Високоактивними вважаються схеми АРТ, до яких входять щонайменше три АРВ-препарати, щонайменше з двох груп. Високоактивна АРТ ефективно пригнічує реплікацію вірусу, в результаті чого тривалий час не розвивається лікарська стійкість збудника. Використання схем високоактивної АРТ підвищило виживання ВІЛ-інфікованих дітей, знизило частоту розвитку опортуністичних інфекцій, ВІЛ-асоційованих захворювань та інших негативних наслідків ВІЛ-інфекції, поліпшило фізичний, психомоторний, когнітивний розвиток ВІЛ-інфікованих дітей та якість їх життя (1, 5, 6). Впровадження АРТ в економічно розвинутих країнах у період між 1994 і 2006 роками призвело до значного (на 81–93 %) зниження смертності ВІЛ-інфікованих дітей, їх захворюваності та частоти госпіталізацій (55–61).

Значне подовження життя ВІЛ-інфікованих дітей на АРТ викликає нові проблеми:

- труднощі у виборі наступних схем АРВ-препаратів при розвитку неефективності попередніх схем лікування;
- токсичні ефекти, деякі з яких тільки зараз починають визначатися у дітей (62,63).

Лікарська стійкість вірусу до АРВ-препаратів, що зумовила неефективність початкової схеми АРТ, враховується при виборі наступної схеми лікування. Неефективність другої схеми лікування значно звужує подальший вибір АРВ-препаратів у дитини; призначення схем резерву є дуже складним питанням. Крім того, у міру поширення доступу ВІЛ-інфікованих людей до АРТ, у дітей, які не отримували АРТ (наївні пацієнти), може бути первинна лікар-

ська резистентність, якщо інфікування відбулося стійким до АРВ-препаратів вірусом, у такому випадку рішення про вибір АРВ-препаратів ускладнюється вже на початку лікування (64, 65).

Стратегії, спрямовані на досягнення вірусологічної мети, клінічних та імунологічних цілей, вимагають від лікаря складного балансу, іноді конкуруючих між собою міркувань щодо вибору АРВ-препаратів. При прийнятті рішення про призначення або зміну АРТ у дітей лікареві необхідно враховувати цілу низку факторів:

- клінічну стадію ВІЛ-інфекції (Додаток 1);
- ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту (Додаток 2), оскільки відносний або абсолютний рівень CD4-лімфоцитів визначає ризик прогресування захворювання (Додаток 3);
- вік дитини;
- перенесені або наявні опортуністичні інфекції та ВІЛ-асоційовані стани;
- вірусне навантаження;
- наявність АРВ-препаратів, відповідно до віку і стану, їх прийнятних лікарських форм, можливість адекватного для віку дозування на 1 кг маси тіла або площу поверхні тіла (Додатки 4, 5, 7);
- наявність і можливість вживати продукти харчування, що необхідні для прийому ліків;
- потенційні короткострокові та довгострокові токсичні ефекти АРВ-препаратів (Додаток 6);
- вплив вибору початкової схеми АРТ на наступні терапевтичні можливості;
- історію АРТ матері та самої дитини;
- можливу лікарську стійкість вірусу;
- наявність супутніх захворювань, таких як туберкульоз, вірусні гепатити В чи С або хронічні хвороби печінки, нирок тощо;
- потенційну взаємодію АРВ-препаратів з іншими ліками, необхідними дитині;
- здатність батьків і дитини дотримуватися режиму прийому АРТ.

Рекомендації з вибору схем АРТ ґрунтуються на міжнародному науковому та практичному досвіді. Усі рекомендовані схеми АРТ підрозділяються на такі:

- основна схема — комбінація АРВ-препаратів, якій надається перевага, вона є оптимальною, демонструє тривалу противірусну активність і добре переноситься дітьми;
- альтернативна схема — має противірусну активність, але на відміну від основної схеми ця комбінація АРВ-препаратів має і більше недоліків або призначається за певних умов;
- припустима схема — менш вивчена комбінація АРВ-препаратів або демонструє гіршу переносимість чи нижчу ефективність в порівнянні з основними і альтернативними схемами.

Недостатнє дотримання режиму АРТ — погана прихильність до АРТ — у ВІЛ-інфікованих дітей та підлітків може призвести до субтерапевтичних рівнів АРВ-препаратів в організмі, що підвищує ризик розвитку лікарської стійкості збудника та ймовірності вірусологічної невдачі (1, 5, 6).

Прихильність має критичне значення при лікуванні ВІЛ-інфекції, а участь батьків або осіб, які доглядають за дитиною, і самої дитини в процесі прийняття рішень і здійснення АРТ є вирішальною. Питання, пов'язані з дотриманням режиму лікування, повинні повною мірою оцінюватися, обговорюватися вже до початку лікування. Потенційні проблеми повинні бути визначені та вирішені до початку лікування, навіть якщо це затримує початок АРТ.

При проведенні специфічного лікування ВІЛ-інфікованих дітей необхідно регулярно оцінювати вірусологічну, імунологічну та клінічну відповідь на терапію, безпеку лікування та прихильність до АРТ.

IV. МЕДИЧНИЙ НАГЛЯД ТА АРТ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ

1. Медичний нагляд ВІЛ-інфікованих дітей до початку АРТ

1.1. Первинне обстеження дитини

Кожна дитина з встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції повинна пройти первинне клінічне та лабораторне обстеження для уточнення клінічної стадії захворювання (із зазначенням проявів), ступеня ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, виявлення супутніх захворювань або станів.

Клініко-параклінічне обстеження та лікування осіб віком від 14 років і старше проводиться добровільно, за наявності усвідомленої інформованої згоди особи. Клініко-лабораторне обстеження і лікування дітей віком до 14 років та осіб від 14 років, визнаних у встановленому законом порядку недієздатними, проводиться на прохання їх батьків або законних представників та за наявності їх усвідомленої інформованої згоди.

При первинному обстеженні дитини слід вирішити низку завдань і визначити:

- наявність показань до АРТ;
- необхідність профілактичного призначення триметаприм /сульфаметоксазолу (ТМП /СМК; котримоксазолу);
- наявність соціальних проблем: оцінка життєвої ситуації та потреб дитини;
- обсяг консультованої допомоги та психологічної підтримки, необхідної батькам / ВІЛ-інфікованій дитині.

При клінічному обстеженні дитини з ВІЛ-інфекцією необхідно:

- провести антропометрію і оцінити фізичний розвиток за центильними таблицями (Додаток 8);
- зібрати анамнез вигодовування;
- зібрати анамнез отримання дитиною АРВ-препаратів, включаючи препарати для післяконтактної профілактики з метою запобігання інфікуванню, в тому числі в неонатальний період;
- якщо інфікування відбулося перинатальним шляхом, зібрати анамнез про прийом АРВ-препаратів матір'ю з метою АРВ-профілактики та / або АРТ;
- якщо інфікування відбулося неперинатальним шляхом, при можливості зібрати анамнез про отримання АРВ-препаратів особою, яка була джерелом інфікування ВІЛ;
- оцінити наявні симптоми ВІЛ-інфекції, включаючи ознаки опортуністичних інфекцій та інших станів;
- визначити клінічну стадію ВІЛ-інфекції;
- виявити інші супутні інфекції, особливо туберкульоз, вірусний гепатит В, С;
- оцінити наявність інших соматичних захворювань та ураження нервової системи;
- оцінити психомоторний / когнітивний розвиток та / або адаптивну поведінку дитини (Додаток 10, 11);
- у підлітків оцінити статевий розвиток за шкалою Таннера (Додаток 9) та провести тест на вагітність у дівчаток-підлітків, які мали або мають статеві контакти;
- за показаннями призначити консультування вузьких спеціалістів.

Психосоціальні аспекти, що доцільно визначити під час первинного обстеження:

- оцінити соціальний статус дитини / сім'ї, її потребу в соціальній допомозі;
- оцінити соціальні умови для проведення АРТ: загальні санітарні умови, наявність безпечної води і надійного холодильника для зберігання ліків;
- оцінити ризик усіх форм жорстокого поводження із дитиною — фізичного, сексуального, психоемоційного насильства та зневаги до дитини, у тому числі занедбаності та медичної занедбаності (відмова від необхідного обстеження та лікування або нерегулярне обстеження та лікування дитини, якій вони необхідні);
- оцінити ризик шкідливих звичок у дітей підліткового віку;
- оцінити психологічний стан та ризик депресії в осіб, які доглядають за дитиною, та у дітей підліткового віку;
- обговорити ситуацію щодо інформованості про ВІЛ-статус дитини інших членів сім'ї та осіб з близького оточення дитини;
- обговорити, хто з членів сім'ї та осіб, які доглядають за дитиною, може давати дитині ліки або стежити за виконанням призначень.

Первинне лабораторне та інструментальне обстеження ВІЛ-інфікованої дитини повинно включати:

- загальне гематологічне дослідження автоматичним методом (у подальшому 1 раз на 3–6 місяців, частіше — за показаннями);
- біохімічне дослідження крові аналізатором (у подальшому 1 раз на 6 місяців, частіше — за показаннями);
- визначення абсолютного числа та відносного вмісту CD4-лімфоцитів в 1 мкл крові (у подальшому кожні 3–4 місяці (1С), частіше — за показаннями);
- вимірювання ВН в 1 мл плазми крові (у подальшому кожні 3–4 місяці (1С), частіше — за показаннями);
- типування HLA B * 5701 у дітей, яким планується призначити абакавір;
- скринінг на туберкульоз (див. розділ V, 1);
- рентгенографія органів грудної порожнини (у подальшому за показаннями);
- за клінічними показаннями —УЗД черевної порожнини, нейросонографія, ЕКГ та інші.

Згідно з результатами наукових досліджень, настійно рекомендується для зменшення ризику гіперчутливості перед початком лікування за схемою АРТ з абакавіром провести скринінг на HLA-B*5701 (1А). Абакавір не можна призначати пацієнтам, позитивним за HLA-B*5701 (1А). Позитивний статус по відношенню до HLA-B*5701 має бути відображено у медичній карті пацієнта та позначено як медикаментозну алергію (1В).

При інтерпретації показників CD4-лімфоцитів та ВН для оцінки ризику прогресування ВІЛ-інфекції необхідно враховувати вік дитини (1В). Незалежно від абсолютної та відносної кількості CD4-лімфоцитів діти молодшого віку, особливо на першому році життя, мають більш високий ризик прогресування захворювання, ніж діти старшого віку.

У дітей до 5 років відсоток CD4-лімфоцитів більш придатний для контролю ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, ніж їх абсолютна кількість, що зумовлено віковими змінами абсолютної кількості CD4-лімфоцитів у цей період (1В).

Відсоток або кількість CD4-лімфоцитів необхідно вимірювати на момент діагностики ВІЛ-інфекції у дитини, принаймні кожні 3–4 місяці до початку АРТ (1С). Слід враховувати, що транзиторне зниження рівня CD4-лімфоцитів може спостерігатися після вакцинації, за наявності та після інфекційних захворювань.

Кількість копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові — ВН — повинне вимірюватися на момент діагностики ВІЛ-інфекції у дитини та принаймні кожні 3–4 місяці до початку АРТ (1С).

Частіший моніторинг кількості CD4-лімфоцитів та ВН у дітей доцільно проводити за умови підозри на клінічне, імунологічне або вірусологічне прогресування захворювання або для підтвердження вже виявлених порушень у разі сумніву (1С).

Основною метою АРТ є зниження ВН до рівня, що не визначається за допомогою наявних лабораторних методів дослідження (нижче 40–75 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми для більшості комерційних діагностичних тест-систем). Оптимально, щоб моніторинг ВН протягом усього періоду медичного нагляду за ВІЛ-інфікованими пацієнтами проводився з використан-

ням однакових тест-систем для визначення ВН. Транзиторне підвищення ВН може спостерігатися після вакцинації, за наявності та після інтеркурентних захворювань і називається вірусологічним сплеском.

У країнах Західної Європи та США визначення первинної лікарської стійкості ВІЛ настійно рекомендується перед початком АРТ у всіх наївних пацієнтів (1В — для дітей віком до 12 місяців і 1С — для дітей віком 1 року і старше). Ретельний збір анамнезу, який стосується історії отримання АРВ-препаратів в особи, що стала джерелом інфікування ВІЛ, вважається дуже важливим у всіх країнах.

1.2. Оцінка розвитку дитини

Для оцінки фізичного розвитку необхідно провести вимірювання антропометричних показників дитини: маси тіла, довжини тіла / зросту, окружності голови (у дітей перших 2 років життя). Антропометричні показники вносяться у вигляді крапок на відповідні сигмальні або центильні номограми (Додаток 8).

Оцінка параметрів фізичного розвитку дитини здійснюється:

- щомісяця у першому півріччі життя;
- 1 раз на 3 місяці у віці від 6 місяців до 5 років;
- 1 раз на 6 місяців у віці після 5 років.

Точки, що відповідають результатам кожного виміру маси тіла, довжини тіла / зросту або окружності голови (у віці до 2 років) для відповідного віку, з'єднуються у лінії для побудови графіків. Графічне зображення полегшує проводити ефективну оцінку фізичного розвитку дитини.

На нормальний фізичний розвиток вказують криві, які йдуть більш-менш паралельно 50-му центилію (медіані) у межах від 10-го до 90-го центилей (Додаток 8). Натомість, на затримку фізичного розвитку, що може виявлятися при ВІЛ-інфекції у дітей, вказують:

- недостатня маса тіла або затримка зросту, якщо відповідна крива (криві) фізичного розвитку дитини перетинає лінію 10-го центилію (-2σ);
- надто недостатня маса тіла або надто велика затримка зросту, якщо відповідна крива фізичного розвитку перетинає лінію 5-го або 3-го центилію (-3σ);
- виснаження, якщо індекс маси тіла (ІМТ) — менші 10-го центилію (-2σ); індекс маси тіла розраховують за формулою: $ІМТ = (маса\ тіла\ у\ кг) / (зріст\ у\ м)^2$;
- надмірне (важке) виснаження, якщо ІМТ — менше 5-го або 3-го центилію (-3σ);
- різка втрата маси тіла, якщо крива маси тіла перетинає дві центильні лінії, не досягаючи лінії 10-го центилію;
- стагнація, якщо відсутня позитивна динаміка показників фізичного розвитку дитини (маса тіла або зріст дитини не збільшуються).

Різде зниження вікових параметрів маси тіла дитини вказує на порушення харчування або гостре захворювання. Відсутність динаміки маси тіла або зросту, як правило, вказує на тривалу хронічну проблему, у ВІЛ-інфікованих дітей свідчить про прогресування захворювання.

Для правильного вибору доз АРВ-препаратів у підлітковому віці необхідно оцінити статевий розвиток дитини за шкалою Таннера (Додаток 9).

Психомоторний /когнітивний розвиток дитини оцінюється при первинному і кожному наступному плановому огляді. Навички, що виявляються у дитини, зіставляються з даними у таблиці, в якій визначено вікові особливості психомоторного розвитку дитини у перші 3 роки життя (Додаток 10), або оцінюються за шкалою адаптивної поведінки Vineland (Додаток 11).

Динамічна оцінка психомоторного та когнітивного розвитку, а також зростання окружності голови (у дітей перших 2 років) дозволяє виявити ВІЛ-енцефалопатію (Див. розділ VI,1).

1.3. Оцінка та підтримка харчування дітей

Зв'язок між перебігом ВІЛ-інфекції і порушенням харчування має двобічний характер: дефіцит поживних речовин впливає на прогресування ВІЛ-інфекції, тоді як розвиток ВІЛ-інфекції спричиняє порушення стану харчування та трофіки.

Основні цілі дієтотерапії у ВІЛ-інфікованих дітей включають: забезпечення нормального росту і розвитку, при необхідності — ліквідацію відставання у фізичному розвитку, усунення дефіциту поживних речовин, попередження прогресування імунодефіциту, поліпшення самопочуття дитини, зниження захворюваності вторинними інфекціями, лікування супутніх інфекцій і захворювань шлунково-кишкового тракту.

При первинному та при кожному наступному плановому огляді слід оцінювати стан харчування дитини на підставі даних за останні 1–3 доби або на підставі харчового щоденника (кількісні та якісні характеристики харчування за визначений період часу). Для оцінки харчування аналізуються:

- вид і кількість їжі за добу (енергетична цінність, достатність білкових продуктів);
- частота і тривалість годувань / прийомів їжі;
- апетит, нудота, блювання;
- біль або порушення жування, ковтання;
- кишкові розлади;
- соціальні аспекти харчування: хто годує дитину, загальні санітарні умови, достатність їжі.

На всіх стадіях ВІЛ-інфекції дітям необхідна підтримка харчування, для забезпечення достатнього споживання поживних речовин з використанням доступних продуктів і додаванням необхідних вітамінів і мікроелементів відповідно до норми добової потреби (66–69). Згідно з рекомендаціями ВООЗ (2009), існують три варіанти харчової підтримки дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію (67).

Перший варіант харчової підтримки для ВІЛ-інфікованих дітей в I або II клінічній стадії, які добре зростають, або на АРТ і без клінічних проявів захворювання: рекомендується підвищити енергетичну цінність раціону на 10 % від норми для цього віку. Оцінку нутритивного статусу проводять при кожній плановій оцінці фізичного розвитку.

Другий варіант харчової підтримки для ВІЛ-інфікованих дітей із помірно затримкою фізичного розвитку, стагнацією показників фізичного розвитку, втратою маси тіла або при підвищенні потреб в продуктах харчування при клінічних проявах інфекцій або в період одужання після них. Рекомендується підвищити енергетичну цінність раціону на 20–30 % від норми для фактичної маси тіла з урахуванням віку. Білок становить 12–15 % енергетичної цінності раціону. При появі ознак панкреатичної недостатності або стеатореї доцільно призначати панкреатичні ферменти. Оцінку нутритивного статусу проводять через 1–2 тижні після початку корекції харчування, потім кожні 1–2 місяці (залежно від динаміки показників фізичного розвитку).

Третій варіант харчової підтримки для ВІЛ-інфікованих з важким виснаженням, надмірно недостатньою масою тіла або з важкими клінічними проявами III–IV клінічної стадії. Рекомендується лікувальне харчування з підвищенням енергетичної цінності раціону на 50–100 % від необхідної норми для фактичної маси тіла (додатково 60–220 ккал/кг на добу) з урахуванням віку дитини. Доцільно призначати добавки вітамінів і мікронутрієнтів. При наявності ознак панкреатичної недостатності або стеатореї доцільно призначати панкреатичні ферменти. Вибір лікувального харчування і тривалість його призначення (як правило, не менше 6–10 тижнів) залежать від клінічної ситуації.

ВІЛ-інфікованим дітям з тяжкою імуносупресією не можна давати продукти, що містять живі мікроорганізми (наприклад, кисломолочні продукти). Дітям з порушенням кишкового всмоктування з розвитком непереносимості лактози або білків коров'ячого молока доцільно призначати спеціальні молочні суміші / молочний продукт, що не містить лактози або білка коров'ячого молока. При важкому порушенні всмоктування білків призначають харчові суміші, що містять гідролізати амінокислот. При неможливості забезпечити ентеральне надходження поживних речовин здійснюють повне або часткове парентеральне живлення (тривалість залежить від клінічної ситуації).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ всім ВІЛ-інфікованим дітям вітамін А призначається 1 раз на 6 міс: у віці від 6 до 12 місяців у дозі 100 000 МО, у віці від 1 до 5 років у дозі 200 000 МО, а також за клінічними показаннями після тяжких інфекцій або при тяжкому виснаженні (67, 70–72).

1.4. Консультування дитини та осіб, які доглядають за дитиною

Дитину підліткового віку, батьків/їх законних представників та інших осіб, які доглядають за дитиною, перед початком АРТ потрібно проконсультувати з наступних питань:

- підготовки до початку АРТ;
- вміння батьків виявляти проблеми у фізичному і психомоторному / когнітивному розвитку дитини та випадки, що потребують негайного звернення по медичну допомогу;
- адекватного харчування, виявлення проблем з харчуванням та ведення харчового щоденника (за потребою);
- профілактики опортуністичних інфекцій, в тому числі медикаментозної профілактики пневмоцистної пневмонії (див. розділ V, 2.3.4)
- важливості планової імунізації (відповідно до Календаря профілактичних щеплень для ВІЛ-інфікованих дітей в Україні, (див. розділ V, 3) (73).

2. Показання до початку АРТ у дітей

2.1. Обґрунтування загальних підходів до початку АРТ

У дітей раннього віку підходи до призначення АРТ активніші, ніж у старших дітей і дорослих. У перші роки життя прогнозувати ризик прогресування захворювання та смерті вкрай важко, оскільки показники CD4-лімфоцитів і ВН не завжди відображають ступінь змін в організмі (74, 75). Так, за результатами досліджень, доведено, що призначення АРТ до 12-тижневого віку при нормальному відсотку CD4-лімфоцитів за відсутності клінічних проявів захворювання достовірно знижує смертність ВІЛ-інфікованих немовлят у порівнянні з відстроченим початком лікування (після виникнення імунодефіциту або появи клінічних симптомів) (76, 77).

Питання про початок АРТ у безсимптомній стадії ВІЛ-інфекції у дітей старшого віку, підлітків та дорослих залишається дискусійним. З одного боку, призначення АРТ на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції контролює реплікацію вірусу, уповільнює руйнування імунної системи і зберігає її захисну функцію, запобігаючи клінічному прогресуванню захворювання, виникненню опортуністичних інфекцій та їх наслідків (78–83). З іншого боку, відстрочка початку терапії до розвитку клінічних проявів ВІЛ-інфекції поліпшує вмотивованість дотримання режиму лікування та віддаляє розвиток мутацій стійкості у вірусу та відстрочує виникнення токсичних ефектів.

За останні роки ціла низка рандомізованих контрольованих клінічних досліджень продемонструвала суттєве зменшення смертності та захворюваності ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів, яким АРТ розпочата при рівні CD4-лімфоцитів 350–500 в 1 мкл (5, 84–86). Дані про переваги початку АРТ при рівні CD4-лімфоцитів більше 500 в 1 мкл є суперечливими (5).

2.2. Показання до початку АРТ у дітей у віці до 36 місяців

Всім ВІЛ-інфікованим дітям першого року життя треба починати АРТ, незалежно від числа CD4-лімфоцитів і клінічної стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ (1B).

Чим молодша дитина, тим меншою мірою абсолютне число і відсоток CD4-лімфоцитів дають можливість прогнозувати ризик смерті. На першому році життя ризик смерті високий навіть при рівні CD4-лімфоцитів понад 1500 в 1 мкл і понад 25 %.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, немовлятам з позитивним результатом першого вірусологічного дослідження (у тому числі отриманого через 48 год після народження) настійно рекомендується невідкладно починати АРТ і одночасно набирати новий зразок крові для підтвердження позитивного результату першого дослідження (бажано, ВН, див. розділ II). Негайний початок АРТ рятує життя ВІЛ-інфікованих немовлят, тому терапію не можна відкладати до підтвердження першого позитивного результату вірусологічного дослідження другим позитивним результатом (1А) (5). У разі отримання другого негативного (дискордантного) результату кров досліджують третій раз методом ПЛР на ДНК ВІЛ, продовжуючи АРТ дитини (рис. 1). У разі отримання першого позитивного результату і двох наступних негативних результатів вірусологічних тестів АРТ відмінюють. При цьому доцільно продовжити ретельне клініко-лабораторне обстеження дитини та при виявленні будь-яких симптомів, схожих на ВІЛ-інфекцію, провести додаткове вірусологічне тестування — якісне тестування методом ПЛР на ДНК ВІЛ.

Якщо діагноз ВІЛ-інфекції встановлено у дитини з перинатальним контактом із ВІЛ, яка отримує післяконтактну АРВ-профілактику одним препаратом, його прийом слід припинити (1А) і розпочати схему АРТ з 3 препаратів. Якщо дитина отримує АРВ-профілактику з 3 препаратів, лікування продовжують, але вибір препаратів потребує перегляду з урахуванням загальноприйнятних рекомендацій (див. розділ IV, 3.2).

Рекомендації про початок АРТ ВІЛ-інфікованим дітям у віці 12–35 місяців ще уточнюються і не є остаточними щодо визначення імунологічних показань. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, PENTA, Національного інституту здоров'я США, АРТ слід починати усім дітям із симптоматикою III–IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції або при ВН більше 100 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми. За рекомендаціями PENTA (2009) імунологічними показаннями до початку АРТ за відсутності клінічної симптоматики є рівень CD4-лімфоцитів <1000 в 1 мкл або < 25 % (1В). У рекомендаціях CDC вказується, що за відсутності клінічної симптоматики при рівні CD4-лімфоцитів <1000 в 1 мкл або < 25 % дітям у віці 12–35 місяців слід починати АРТ, а при показниках вищих за вказані слід обговорювати початок АРТ. Згідно з клінічним протоколом ВООЗ (2012), такі імунологічні показники є показаннями для дітей віком 12–24 міс, при цьому вказується, що при відсутності можливості визначати рівень CD4-лімфоцитів необхідно починати АРТ всім дітям у віці 12–24 місяці з I або II клінічною стадією ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ.

На думку експертів, враховуючи складність прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції у дітей віком від 12 до 35 місяців і високий ризик захворювання ВІЛ-інфікованих дітей на туберкульоз, в Україні АРТ слід починати всім дітям цієї вікової категорії, незалежно від рівня CD4-лімфоцитів, ВН і клінічної стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ.

2.3. Показання до початку АРТ у дітей у віці 36 місяців і старше

У віці 36 місяців і старше початок АРТ здійснюється за клінічними, імунологічними і вірусологічними показаннями.

2.3.1. Клінічні критерії для початку АРТ

Після діагностики ВІЛ-інфекції серологічними методами у дитини визначається клінічна стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ (Додаток 1). Встановлено, що клінічна стадія захворювання до початку АРТ є прогностичним фактором ризику смерті, тому її слід враховувати при визначенні показань до лікування (87, 88).

Всім дітям з III або IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ треба починати АРТ, незалежно від рівня CD4-лімфоцитів і ВН (1С).

Дітям без клінічних проявів або з легкими клінічними проявами ВІЛ-інфекції (I і II клінічні стадії) АРТ потрібно починати за імунологічними показаннями (див. розділ IV, 2.3.2). Покладаючись тільки на клінічні критерії, можна невиправдано відстрочити початок АРТ.

2.3.2. Імунологічні критерії для початку АРТ

Імунологічні показання до початку АРТ ВІЛ-інфікованим дітям у віці 36–59 місяців більшою мірою базуються на відносному вмісті CD4-лімфоцитів, а у віці 5 років і старше — більшою мірою на абсолютній кількості CD4-лімфоцитів. Проте в клінічній практиці слід враховувати обидва показники.

Імунологічні показання до початку АРТ у дітей з I або II клінічною стадією ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ віком 36–59 місяців передбачають призначення АРТ всім дітям з відносним вмістом CD4-лімфоцитів < 25 % або абсолютним числом CD4-лімфоцитів < 750 в 1 мкл (1С) (89, 90).

Сила та доказовість рекомендацій щодо імунологічних показань для призначення АРТ варіюють як у дітей 5 років і старше, так і у дорослих. Враховуючи більш високі темпи розвитку захворювання та важкість клінічних проявів ВІЛ-інфекції та їх наслідків у дітей, настійно рекомендується починати АРТ всім дітям віком 5 років і старше при кількості CD4-лімфоцитів 500 в 1 мкл і нижче. Доказовість: 1А — для відносного вмісту CD4-лімфоцитів менше 25 % або для числа CD4-лімфоцитів менше 350 в 1 мкл; 2В — для числа CD4-лімфоцитів 350–500 в 1 мкл (5, 91).

На думку експертів, враховуючи високий ризик захворювання ВІЛ-інфікованих дітей на туберкульоз, в Україні АРТ слід починати дітям цієї вікової категорії при кількості CD4-лімфоцитів 500 в 1 мкл і нижче.

Слід враховувати, що один результат дослідження CD4-лімфоцитів не завжди повною мірою характеризує ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, оскільки показник може тимчасово знижуватися після вакцинації або на тлі перебігу гострої інфекції. Регулярні визначення кількості CD4-лімфоцитів дозволяють оцінити загальну тенденцію зміни рівня CD4-лімфоцитів протягом часу і у більшій мірі характеризують стан імунітету. АРТ слід починати при наближенні до порогового рівня, зниження CD4-лімфоцитів нижче визначених порогових рівнів слід уникати.

2.3.3. Вірусологічні критерії для початку АРТ

Вірусне навантаження — незалежний прогностичний фактор прогресування ВІЛ-інфекції. Хоча при вирішенні питання про призначення АРТ дітям більша увага приділяється рівню CD4-лімфоцитів та оцінці клінічного стану, рівень ВН більше 100 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми є показанням для призначення АРТ дітям 36 місяців і старше з I або II клінічною стадією ВІЛ-інфекції (2С).

2.4. Пізній початок АРТ

Кілька років тому у дорослих пацієнтів пізнім вважалось звернення по медичну допомогу, якщо при первинному огляді виявляється III–IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції або тяжкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту (CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл). Надзвичайно пізнім вважалось звернення при рівні CD4-лімфоцитів менше 50 в 1 мкл.

На сьогодні критерієм пізнього звернення пропонується вважати рівень CD4-лімфоцитів нижче рекомендованого порогового для початку АРТ, тобто рівень CD4-лімфоцитів менше 350 в 1 мкл (92). АРТ у таких пацієнтів доцільно розпочати за можливістю невідкладно.

У більшості випадків пізнє звернення зумовлено пізнім встановленням діагнозу.

Серед дорослих пацієнтів 90 % СНІД-індикаторних захворювань розвиваються в осіб, які пізно звернулись по медичну допомогу. Це відноситься не тільки до класичних опортуністичних інфекцій, таких як пневмоцистна пневмонія (ПЦП) та цитомегаловірусний (ЦМВ) ретиніт, а також й до туберкульозу (ТБ) та неходжкінських лімфом (НХЛ) (93).

Доведено, що чим нижча кількість CD4-лімфоцитів на момент початку АРТ, тим більше ризик смерті (94, 95). У пацієнтів з вкрай низькою кількістю CD4-лімфоцитів (менше 25 в 1 мкл) високий ризик настання смерті зберігається протягом шести років (а можливо, і довше) після початку АРТ (96). Повне відновлення імунної системи у пацієнтів, які поча-

ли отримувати АРТ на фоні важкого та дуже важкого імунодефіциту, спостерігається рідко: чим більше виражений імунодефіцит, тим менша ймовірність повного відновлення кількості CD4-лімфоцитів (97, 98).

Питання про початок АРТ у дітей при наявності проявів опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань, що відповідають III–IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, є достатньо складним та повинно вирішуватись спеціалістом з ВІЛ-інфекції або мультидисциплінарною командою (МДК).

Оптимальний час початку АРТ при пізньому зверненні при різних клінічних ситуаціях може відрізнитись. При захворюваннях, проти яких немає ефективного етіотропного лікування, таких як прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) та ВІЛ-енцефалопатія, негайний початок АРТ вважається доцільним (1С). У випадку наявності у пацієнта таких опортуністичних інфекцій, як ПЦП, атипичний мікобактеріоз (МАК), криптококовий менінгіт, токсоплазмозний енцефаліт, ЦМВ-енцефаліт або ЦМВ-ретиніт, негайний початок АРТ може супроводжуватись підвищенням ризику розвитку синдрому відновлення функції імунної системи (СВІС), тому початок АРТ рекомендовано відкласти до завершення інтенсивної фази лікування вказаних опортуністичних інфекцій (див. розділ V). При цьому доведено, що тривале відкладання АРТ підвищує ризик несприятливого виходу, тому рекомендується, щоб АРТ на фоні перебігу опортуністичних інфекцій розпочинали, як тільки стан дитини стане стабільним (6).

2.5. Узагальнені рекомендації з початку АРТ у дітей

Таблиця 2

Узагальнені рекомендації щодо початку АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей

Вік	Критерій	Умови початку АРТ
0–35 місяців	-	Лікувати усіх
36–59 місяців	Клінічний	III або IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ
	Імунологічний	Відносний вміст CD4-лімфоцитів ≤ 25 % або абсолютне число CD4-лімфоцитів ≤ 750 в 1 мкл
	Вірусологічний	ВН $>100\,000$ копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові
5 років і старше	Клінічний	III або IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ
	Імунологічний	Абсолютне число CD4-лімфоцитів ≤ 500 в 1 мкл
	Вірусологічний	ВН $>100\,000$ копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові

3. Схеми АРТ першого ряду

3.1. Загальні підходи до вибору схем АРТ першого ряду

Інформація про лікарські форми, дитяче дозування, рекомендації з прийому, токсичні ефекти препаратів, що застосовуються в педіатричній практиці в світі, наведена у Додатках 4, 5, 6. З часом на підставі результатів наукових досліджень спектр АРВ-препаратів та їх комбінації, що демонструють стійке пригнічення ВН і прийнятний профіль токсичності у дітей, розширюється.

3.1.1. Вибір двох НІЗТ для схеми першого ряду

Абакавір (АВС) + ламівудин (ЗТС) — основна комбінація 2 НІЗТ, що застосовуються у дітей; за ефективністю перевищує такі комбінації, як зидовудин (ZDV або азидотимідин – AZT) + ЗТС або AZT + АВС (102). Головним недоліком комбінації АВС + ЗТС є ризик реакції гіперчутливості на АВС. Для запобігання зазначеному ризику перед початком АРТ рекомендується провести типування пацієнта на наявність HLA В * 5701. У дітей, позитивних за HLA В * 5701, АВС не призначають (102, 103) (1В).

Азидотимідин (AZT) + ламівудин (ЗТС) була основною комбінацією 2 НІЗТ у режимі першої лінії АРТ до введення рутинного тестування на HLA В *5701. Проте AZT може бути небезпечним у випадках анемії та мієлосупресії. При застосуванні AZT обов'язково контролюються наступні показники: гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів. До пізніх ускладнень застосування AZT відносяться лактат-ацидоз та ліпоатрофія.

Тенофовір (ТДФ) + емтрицитабін (ЕТС) — альтернативна комбінація 2 НІЗТ. ТДФ — ефективний препарат, що входить до стартової лінії терапії у дорослих та підлітків. Досвід його застосування у дітей обмежений внаслідок відсутності достатніх клінічних досліджень та дитячих лікарських форм. Основні побічні ефекти препарату — нефротоксичність (104–106) і порушення мінералізації кісток (107, 108). У дітей віком 3 роки і старше ТДФ служить альтернативним НІЗТ у схемах першого ряду, зокрема у випадках: гіперчутливості на АВС; необхідності лікування вірусного гепатиту С; при анемії у дитини. Перед призначенням ТДФ обов'язково слід визначити кліренс креатиніну; ТДФ слід з обережністю застосовувати у пацієнтів із захворюванням нирок. За наявності ниркової недостатності обов'язкова модифікація дози ТДФ (104–108). ЕТС має багато спільного з ЗТС і не повинен використовуватися одночасно з ним.

Застосовувати ставудин (d4Т) і диданозин (ddI) не рекомендують через їх побічні ефекти (109–112).

3.1.2. Вибір ННІЗТ або ІП для схеми першого ряду

У немовлят і дітей, які зазнали впливу NVP внутрішньоутробно або для післяконтактної АРВ-профілактики в неонатальному періоді, у схемах АРТ першого ряду перевага надається лопінавіру, посиленому ритоновіром (LPV/r) (99). Згідно з даними досліджень, ефективність LPV/r перевищує ефективність NVP і у тих немовлят, які раніше не піддавалися впливу NVP (100). Рекомендації Національного інституту здоров'я США (5) визначають LPV/r препаратом вибору для всіх немовлят і дітей молодшого віку. Проте у рекомендаціях РЕНРАСТ ці дані не підтверджуються, і NVP є одним із стартових АРВ-препаратів для немовлят та дітей молодшого віку (101).

Невірапін (NVP) — єдиний ННІЗТ, який можна використовувати у дітей до 3 років. У дітей 3 років і старше препаратом вибору серед ННІЗТ є ефавіренз (EFV), а NVP вважається альтернативним препаратом. Вважалося, що ймовірність тератогенної дії EFV (була виявлена у тварин) обмежує його призначення сексуально активним дівчатам-підліткам. За даними оновленого клінічного протоколу ВООЗ (2012) «10 Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», EFV не підвищує ризик дефектів нервової трубки у плода порівняно з ризиком у загальній популяції, тому протипоказання до лікування EFV під час вагітності, ймовірно, відсутні, хоча дані про фармакокінетику препарату під час вагітності обмежені (10). Найчастіше з побічних ефектів EFV зустрічається ураження ЦНС. Найчастіші тяжкі токсичні дії NVP — гепатотоксичність і синдром Стівенса-Джонсона.

Всі ІП, що призначаються, повинні бути посилені певною дозою ритонавіру (r). Ефект посилення ІП ритонавіром називається бустеруванням, а доза ритонавіру має бути достатньою для уповільнення метаболізму ІП. Мета бустерування — забезпечити концентрацію ІП у межах терапевтичного коридору, оскільки ритонавір блокує ферменти системи цитохрому Р450, що забезпечують виведення з організму більшості ІП.

Препаратом вибору для першої лінії АРТ у режимах на основі ІП — є LPV/r. Слід враховувати, що розчинна форма препарату містить 356,3 мг/мл (42 %) етанолу і 152,7 мг/мл пропіленгліколю, що може викликати токсичні ефекти у недоношених дітей перших місяців жит-

тя, тому її не слід призначати недоношеним дітям до 42 тижнів післяконцептуального віку (гестаційний вік при народженні + вік після народження у тижнях) та доношеним дітям у віці до 2 тижнів (1A) (5).

Для дітей старшого віку альтернативними ІП є посилені ритонавіром атазанавір (ATV), дарунавір (DRV), фосампренавір (FPV), саквінавір (SQV) і типранавір (TPV). За умови доведеної неефективності першої лінії АРТ призначення зазначених ІП у схемі АРТ другого ряду після використання у стартовій лінії LPV/r потребує визначення лікарської резистентності. Є досвід, що в усіх випадках доведеної резистентності до LPV/r, у хворих спостерігається резистентність до всіх інших ІП, окрім DRV/r.

Прийом усіх компонентів схеми АРТ має починатися одночасно. Проведення лікування неповною схемою (моно- або бітерапія), навіть нетривалий час, є неприпустимим (особливо це стосується НІЗТ та ННІЗТ у межах рекомендованих схем) з огляду на високий ризик розвитку резистентності ВІЛ протягом перших місяців (тижнів) лікування.

3.2. Рекомендації щодо вибору І схеми АРТ дітям віком до 12 місяців

Немовлятам, які не зазнали перинатального впливу АРВ-препаратів (антенатально, у пологах, після народження для післяконтактної АРВ-профілактики та при грудному вигодовуванні), призначають 2 НІЗТ + NVP або LPV/r (1B).

Немовлятам, які отримували NVP чи зазнали впливу NVP або EFV внаслідок АРТ або перинатальної АРВ-профілактики у матері, призначають 2 НІЗТ + LPV/r (1B).

Якщо невідомо, чи піддавалось немовля впливу АРВ-препаратів під час внутрішньоутробного розвитку або у постнатальному періоді, призначають 2 НІЗТ + NVP або LPV/r (2C).

Немовлятам з високим ВН і тим, у кого підозрюється затримка психомоторного розвитку або ВІЛ-енцефалопатія, доцільно призначити схему з трьох НІЗТ + NVP або LPV/r (вибір ННІЗТ та ІП відповідно до наведених вище рекомендацій) (2C). При ураженні ЦНС AZT призначають у максимальній терапевтичній дозі на кг маси тіла або м² поверхні тіла.

3.3. Рекомендації щодо вибору І схеми АРТ дітям 1 року життя і старше

Дітям віком 12–23 місяці, які отримували NVP чи зазнали впливу NVP або EFV у процесі лікування матері або АРВ-профілактики вертикальної передачі ВІЛ, призначають 2 НІЗТ + LPV/r (2C).

Дітям віком 12–23 місяці, які раніше не зазнавали впливу ННІЗТ, призначають 2 НІЗТ + NVP або LPV/r (1B).

Дітям віком 24–35 місяців призначають 2 НІЗТ + NVP або LPV/r (1B).

Дітям віком 3 роки і старше призначають 2 НІЗТ + EFV або NVP, або LPV/r (1B).

У схемі АРТ перевага надається одній з двох наступних комбінацій 2 НІЗТ:

- ЗТС+ABC;
- ЗТС+AZT (1C).

Дітям віком 3 роки і старше пропонується призначення TDF + ЗТС або TDF + FTC у наступних випадках:

- гіперчутливість на ABC;
- неможливість призначити AZT (тяжка анемія, нейтропенія);
- встановлений хронічний вірусний гепатит В;
- призначення лікування хронічного вірусного гепатиту С комбінацією ребітол + пегільований інтерферон (2C).

Дітям з ВІЛ-енцефалопатією, яким призначають 3 НІЗТ + ННІЗТ або 3 НІЗТ + ІП, комбінація 3 НІЗТ має складатися з AZT + ЗТС + ABC (2C). При ураженні ЦНС AZT призначають у максимальній терапевтичній дозі на кг маси тіла або м² поверхні тіла для віку.

3.4. Дози АРВ-препаратів та їх корекція під час лікування

Дози препаратів наведено у Додатку 5. Після початку АРТ один раз на три місяці дози АРВ-препаратів необхідно перевіряти і переглядати відповідно до маси тіла дитини, щоб забезпечити достатню концентрацію препаратів у крові та уникнути розвитку лікарської стійкості.

Розрахунок дози проводиться в мг/кг маси тіла або в мг/м² площі поверхні тіла. Для розрахунку площі поверхні тіла доцільно використовувати відповідну номограму (Додаток 7) або формулу розрахунку площі поверхні тіла:

$$S \text{ (м}^2\text{)} = 4M + 7/90 + M,$$

де М — маса тіла.

Дози препаратів доцільно округляти у сторону збільшення (при такій тактиці батькам легше дати дитині потрібну дозу). Краще перевищити дозу в межах 10–20 %, оскільки дитина швидко росте.

4. Прихильність до АРТ

4.1. Наукові дані про роль прихильності до АРТ

Прихильність до тривалого лікування — це дотримання режиму прийому всіх АРВ-препаратів: в повній призначеній дозі; в точно визначений час, без пропусків і запізнь; із дотриманням рекомендацій щодо прийому їжі та інших препаратів; із правильним зберіганням ліків (у тому числі під час поїздок).

Прихильність до лікування — вирішальна умова досягнення клінічної, імунологічної та вірусологічної ефективності АРТ. Пацієнт повинен приймати правильним чином не менше 95 % призначених йому доз АРВ-препаратів (113–115).

Дослідження прихильності серед дорослих і дітей у країнах з високим рівнем доходів показали, що дотримання режиму лікування пов'язане з кращою вірусологічною відповіддю. Для отримання максимального ефекту від АРТ потрібно приймати не менше 95 % призначених доз АРВ-препаратів; прихильність менше 80 % вважається незадовільною (116).

Ризик вірусологічної невдачі зростає пропорційно збільшенню пропущених доз АРВ-препаратів (117–119). Недостатня прихильність до лікування різною мірою позначається на ефективності дії різних класів АРВ-препаратів. Для ефективної дії схем з ННІЗТ потрібна більша прихильність, ніж для схем з ІП (120–122). Різні види недостатньої прихильності (пропуски прийому окремих доз, перерва в лікуванні) можуть мати різний вплив на ефективність схеми АРТ залежно від комбінації препаратів (123). Субтерапевтична концентрація АРВ-препаратів у крові в результаті недостатньої прихильності може сприяти розвитку лікарської стійкості до одного або кількох препаратів схеми АРТ. Безліч чинників, у тому числі потужність схеми, фармакокінетика окремих препаратів, здатність вірусу і генетичний бар'єр резистентності до ліків, впливають на взаємовідносини прихильності та формування лікарської стійкості збудника. Крім шкоди для ефективності поточної схеми АРТ, неоптимальна прихильність також може призводити до обмеження ефективності майбутніх схем лікування за рахунок формування перехресної резистентності вірусу (124).

Практика показує, що у дітей та підлітків часто виникають проблеми з прихильністю до АРТ. Низка досліджень показала, що менше 50 % дітей та / або батьків (інших осіб, які доглядають за дитиною) повідомили про повне дотримання щодо запропонованого лікування; при цьому рівень прихильності значно варіював при різних методах її оцінки (анкетування батьків / дитини та реєстрація видачі АРВ-препаратів) та при різних схемах АРТ (125–132). Ціла низка факторів, у тому числі лікарська форма препаратів, частота дозування, вік дитини та психологічні особливості дитини і батьків (осіб, які доглядають за дитиною), впливали на прихильність до лікування; однак не виявлено чітких предикторів ні доброї, ні поганої

прихильності до АРТ (125, 127, 133–138). Крім того, декілька досліджень показали, що рівень прихильності не є постійним і може змінюватися з часом у ході лікування (139, 140). Згідно з результатами досліджень у країнах з низьким і середнім рівнем доходів на прихильність до АРТ можуть впливати склад сім'ї, її соціально-економічний стан, розкриття ВІЛ-статусу дитини і схема терапії (141).

Таким чином, численні дослідження свідчать, що забезпечення високої прихильності до лікування — вирішальна умова для того, щоб схема АРТ максимально довго зберігала свою ефективність, а ризик виникнення лікарської стійкості збудника був зведений до мінімуму. При цьому ясно, що підтримувати високий рівень прихильності дуже складно. У дослідженнях підкреслюється необхідність співпраці та партнерства медичних працівників із сім'ями у питаннях формування і підтримки прихильності.

4.2. Перешкоди до забезпечення високої прихильності до АРТ

Забезпечення прихильності до АРТ у дітей представляє особливі труднощі, пов'язані із особливостями дитячого віку, поінформованістю та готовністю батьків / інших осіб, які доглядають за дитиною, дотримуватися всіх медичних рекомендацій щодо окремих АРВ-препаратів та схем лікування (потужність протівірусного ефекту, зручність прийому, смакові характеристики препаратів тощо), організації медичної допомоги.

Прихильність лікуванню з часом може змінюватися, причиною чого нерідко є зміна життєвих обставин, поява побічних ефектів або, навпаки, клінічна ефективність лікування і поліпшення стану здоров'я, у зв'язку з чим зменшується бажання щодня приймати ліки.

Приховування ВІЛ-статусу дитини від родичів, друзів і вихователів / вчителів дитячих закладів може призводити до порушення режиму прийому АРВ-препаратів.

Визначено декілька груп чинників, що можуть впливати на ступінь прихильності до лікування: з боку пацієнта та його найближчого оточення; з боку системи надання медичної допомоги та організації супроводу АРТ; а також з боку схеми лікування.

Інформація, що надається дитині / особам, які доглядають за дитиною, повинна бути представлена у зрозумілій формі та зрозумілою мовою, оскільки розуміння інформації є критичним фактором для забезпечення високої прихильності до лікування.

Для успішного лікування дитини необхідна не тільки достатня поінформованість, а й відповідальність і самовіддача дорослих членів сім'ї. Особливі складнощі з формуванням прихильності можуть виникати в сім'ях, які опинилися у складних життєвих обставинах, наприклад, розлучення, погіршення стану здоров'я одного з батьків або осіб, що їх замінюють, погіршення економічного становища родини тощо. Погіршення стану здоров'я матері / іншої особи, яка доглядає за дитиною, може негативно позначатися на її прихильності до АРТ. Роль самих дітей, які досягли певного віку, для забезпечення успіху лікування є надзвичайно важливою.

Дослідження, проведені серед дорослих пацієнтів, довели, що такі фактори, як стать, раса, вік, рівень освіти та вживання наркотиків у минулому, не є надійними прогностичними критеріями високої або низької прихильності.

Фактори недостатньої прихильності з боку пацієнта та його найближчого оточення:

- низький рівень інформованості та нерозуміння пацієнтом / батьками (особами, які доглядають за дитиною) мети та режиму лікування;
- психічні захворювання та розлади, зокрема депресія, тривожність;
- страх або негативний досвід побічних реакцій препаратів;
- недостатня підтримка з боку сім'ї та близького оточення;
- страх викриття ВІЛ-статусу, занепокоєність, що прийом препаратів може сприяти розголошенню діагнозу;
- хибні погляди та переконання;
- активне споживання наркотиків та алкоголю позначається на здатності батьків (осіб, які доглядають за дитиною) пристосовуватися до рутинного режиму давання препаратів та дотримання режиму лікування.

Фактори недостатньої прихильності з боку системи надання медичної допомоги та організації супроводу АРТ:

- відсутність у закладах охорони здоров'я стратегії формування та підтримки прихильності;
- недоліки в організації надійного та зручного для пацієнтів доступу до медичної допомоги або лікарських препаратів;
- непартнерські стосунки між лікарем і дитиною / батьками (особами, які доглядають за дитиною);
- недооцінка активної ролі дитини / батьків (осіб, які доглядають за дитиною) у прийнятті рішень стосовно лікування;
- дискримінація та засуджуюче ставлення до пацієнта / батьків (осіб, які доглядають за дитиною) з боку медичного персоналу;
- брак знань та навичок медичних та соціальних працівників щодо формування високого рівня прихильності;
- відсутність комплексності послуг, зосереджених на потребах пацієнта та його сім'ї;
- незадовільне партнерство з іншими організаціями, що можуть сприяти формуванню та підтримці високого рівня прихильності до АРТ.

Кожна ВІЛ-інфікована дитина має свої індивідуальні потреби та уподобання стосовно дози, лікарської форми препаратів, кількості таблеток, режиму прийому, дієтичних рекомендацій. ВІЛ-інфікована дитина та батьки (особи, які доглядають за дитиною) по-різному сприймають побічні реакції лікарських препаратів. Те, що легко вдається одному, може становити серйозні труднощі для іншого.

Фактори, пов'язані зі схемою АРТ:

- відсутність придатних для дітей лікарських форм;
- неприємний смак АРВ-препаратів;
- токсичність та побічні реакції лікування;
- негативна взаємодія препаратів АРТ між собою, а також з лікарськими засобами для лікування опортуністичних інфекцій та інших станів;
- необхідність прийому препаратів частіше, ніж двічі на добу;
- велика кількість таблеток / капсул, або їх великий розмір, або великий об'єм рідкої форми препарату;
- складні дієтичні вимоги, складний режим прийому ліків (наприклад, один препарат схеми натщесерце, а інший — після їжі);
- особливі умови зберігання препаратів (наприклад, необхідність зберігання у холодильнику).

4.3. Оцінка прихильності до АРТ

У дітей складно оцінювати прихильність до АРТ, особливо у ранньому віці. Кількісний метод оцінки — визначення шляхом опитування дитини та / або осіб, які доглядають за нею, кількості пропущених доз АРВ-препаратів за останні 3, 7 або 30 днів. При проведенні опитування найважливішим фактором є дружня, не засуджуюча форма та стандартизована методика, що включає: детальні питання про схему лікування; здатність ідентифікувати лікарські засоби, які приймає пацієнт; режим лікування (кратність та час прийому); пропуск доз препаратів у визначений час.

Слід враховувати, що відповіді часто не відображають істину, оскільки пацієнти/особи, які доглядають за ними, як правило, завищують прихильність майже на 20 %. Якщо під час опитування встановлена низька (менше 80 %) або гранична до низької прихильність до АРТ, ситуація вимагає термінового втручання саме через завищену самооцінку. Цінну інформацію про прихильність можуть надати перевірка аптечних формулярів, підрахунок таблеток та контроль ВН.

Якісні методи оцінки прихильності засновані на обговоренні труднощів і проблем, які виникають у ході АРТ. Ці методи ефективніше виявляють причини недотримання режиму

лікування, однак вони складніші та вимагають більшого часу як від медичних працівників, так і від пацієнтів / батьків (осіб, які доглядають за дитиною). Оцінку прихильності можуть ускладнити розбіжності між відповідями дітей і батьків (осіб, які доглядають за дитиною), а також брак інформації, у разі якщо до лікаря з дитиною приходить один дорослий, а АРВ-препарати дає інший (142). Настійно рекомендується використовувати додатково до моніторингу ВН принаймні один з методів вимірювання прихильності до АРТ (наприклад, кількісний метод з розрахунком неприйнятих таблеток та / або якісний метод оцінки у вигляді самозвіту) (1В).

Прогностичні чинники високого рівня прихильності:

- здатність хворих включити прийом ліків у режим свого повсякденного життя;
- усвідомлення важливості лікування та прийому всіх доз препаратів;
- усвідомлення того, що недотримання режиму лікування призводить до формування резистентності збудника до ліків;
- регулярне дотримання графіка відвідування закладу охорони здоров'я;
- можливість впоратися з незручностями при прийомі ліків;
- наявність емоційної та практичної підтримки.

Дуже важливою є оцінка прихильності на початковому етапі лікування, який має специфічні характеристики, у тому числі:

- рівень стресу, який відчуває пацієнт /батьки (особи, які доглядають за дитиною), та ефективність його подолання;
- віра в ефективність терапії;
- баланс між усвідомленими перевагами лікування та наявністю обмежень, що передбачає постійний прийом ліків;
- важливість соціально-психологічної підтримки.

У разі призначення АРТ у підлітковому віці діти та їх батьки (особи, які доглядають за дитиною) можуть перебувати на різних стадіях готовності до АРТ: обмірковування необхідності призначення АРТ, підготовка до початку АРТ, дотримання режиму лікування. Першим кроком є оцінка кожної стадії та здійснення втручань щодо підтримки прихильності відповідно до ступеня готовності. Систематичний медичний нагляд дитини від моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції є передумовою доброї підготовки пацієнта / його родини до АРТ та запорукою високої прихильності.

Випадки пізнього або дуже пізнього звернення по медичну допомогу (або виявлення ВІЛ-інфекції) ускладнюють формування прихильності. У таких випадках необхідно докласти зусиль для виявлення найсуттєвіших перешкод до прихильності та забезпечити підтримку, необхідну для максимально швидкого початку АРТ.

4.4. Підвищення прихильності до АРТ

Дії, спрямовані на формування прихильності до АРТ, слід починати ще до початку лікування (143). Настійно рекомендується обговорювати питання прихильності до початку першої схеми АРТ і про її зміні (1С).

Формування прихильності до АРТ включають наступні кроки:

- виявлення осіб, які будуть забезпечувати / контролювати прийом дитиною препаратів;
- розробка і обговорення плану забезпечення прихильності;
- навчання дітей приймати ліки та їх батьків (осіб, які доглядають за ними) давати ліки дитині.

Консультувати з питань прихильності та навчати давати ліки дитині слід усіх дорослих осіб, залучених у догляд за дитиною. Навчати дитину приймати ліки слід у доступній для її розуміння формі з урахуванням віку. Навчання батьків / осіб, які доглядають за дитиною / дітей старшого віку / підлітків починається з надання базової інформації про ВІЛ-інфекцію, її перебіг, про переваги АРТ та можливі побічні ефекти АРВ-препаратів, про те, як треба приймати ліки, і як важливо не пропускати жодної дози. Якщо препарат змішують з їжею або

розчиняють у воді, щоб прийняти повну дозу, потрібно з'їсти всю їжу чи випити всю воду. Крім того, при лікуванні дітей молодшого віку необхідно відпрацювати з батьками навичку відібрання потрібних об'ємів рідини або навчити дитину ковтати таблетки.

При виборі схем АРТ медичні працівники повинні за можливості надавати перевагу більш простим схемам лікування — з меншим числом таблеток, об'ємом рідини і кількістю прийому ліків. Настійно рекомендується, якщо це можливо, призначати схеми з прийомом АРВ-препаратів один раз на день (1А)

У міру можливості слід вибирати схеми, що не накладають обмеження на режим харчування і в яких можна використовувати комбіновані препарати з фіксованим вмістом активних речовин, препарати в блістерних упаковках та зручні для дітей лікарські форми.

Необхідно «вписати» графік прийому ліків в розклад життя дитини та осіб, які доглядають за нею. Якщо мати та / або батько приймають АРТ, доцільно підібрати час прийому препаратів дитиною разом із ними.

Батьків (осіб, які доглядають за дитиною) / дитину варто поінформувати про можливі побічні ефекти, які можуть виникнути на початку прийому препаратів. Слід зауважити, що про будь-які зміни, що виникнуть у дитини з початком прийому АРВ-препаратів, необхідно попередити лікаря. Рішення щодо зміни схеми або припинення прийому АРВ-препаратів приймає тільки лікар.

Дотримання режиму в перші дні та тижні лікування — найважливіша умова для забезпечення тривалої ефективності схеми АРТ. Особливо це стосується тих схем, при яких високий ризик виникнення лікарської стійкості збудника.

Слід враховувати, що тривалість періоду напіввиведення ННІЗТ на кілька днів або тижнів перевищує період напіввиведення НІЗТ. Якщо пацієнт раптово припиняє приймати (навмисно чи випадково) АРВ-препарати, що входять до схеми першого ряду, в крові у нього зберігається субтерапевтична концентрація ННІЗТ, що може швидко призвести до виникнення у ВІЛ мутацій, які зумовлюють стійкість до ННІЗТ. Тому при використанні схем першого ряду, що містять НІЗТ і ННІЗТ, особливо важливо регулярно приймати усі призначені препарати у повній дозі у суворо визначений час. Необхідні безперебійне забезпечення препаратами та підтримання постійного запасу ліків як в медичному закладі, так і вдома.

Доведено, що для підвищення рівня і підтримки прихильності до АРТ, необхідні довірчі, без засудження, партнерські відносини між медичними працівниками і батьками (іншими особами, які доглядають за дитиною) / дитиною (1В).

Перед призначенням першої схеми АРТ необхідно оцінити готовність батьків (інших осіб, які доглядають за дитиною) / дитини до прийому ліків та визначити чинники, що потребуватимуть пильної уваги та допомоги або додаткової підтримки.

Необхідно надати в письмовій формі щоденну схему лікування із зазначенням назви кожного препарату, його дози, кількості таблеток (капсул) або об'єму рідини на один прийом, часу прийому, узгодження прийому препаратів з прийомом їжі, можливих побічних реакцій, ймовірних порушень стану, що потребують термінового звернення до закладу охорони здоров'я, дати особливі вказівки щодо використання та зберігання ліків.

Перед початком лікування потрібно обов'язково показати батькам (особам, які доглядають за дитиною) / дитині, як виглядають призначені препарати.

Батьки (особи, які доглядають за дитиною) / дитина повинні знати та розуміти що перша схема — це зазвичай найкращий, найпростіший та найпотужніший варіант лікування, який повинен забезпечити максимальне пригнічення вірусу та покращити якість життя.

Найголовнішим принципом успішного лікування є обговорення зрозумілого плану лікування, обстеження та погодження цього плану з батьками (особами, які доглядають за дитиною) / дитиною. Створення довірливих відносин медичного та іншого персоналу з пацієнтом та підтримка партнерських стосунків протягом тривалого часу сприятимуть підвищенню прихильності, а отже, і результатів лікування. Наріжним каменем високої прихильності до лікування є фокусування на інтересах та потребах пацієнта. Результати мета-аналізу 19 досліджень з питань прихильності свідчать, що пацієнти, які залучалися до програм з формування прихильності, у 1,5 рази частіше демонстрували прихильність вище 95 %.

Успішними визнані такі заходи підвищення прихильності :

- індивідуальне консультування та формування навичок;
- групи формування та підтримки прихильності;
- допомога за принципом «рівний-рівному» для батьків дитини, для підлітків;
- нагадувальні стратегії;
- навчання осіб, залучених до догляду за дитиною.

Для успішного формування та підтримки прихильності рекомендовано впроваджувати мультидисциплінарний підхід.

4.5. Безперервна підтримка прихильності до АРТ

Настійно рекомендується підкреслювати важливість прихильності до АРТ при кожному візиті пацієнта, а також обговорювати питання щодо подальшої стратегії для збереження та / або підвищення прихильності до лікування (1С).

Запорукою успішного лікування, крім оцінки прихильності, є її безперервна підтримка (144). Корисні календарі, «таблетниці», блістерні упаковки, марковані шприци. Допомогає залучення батьків у «компаньйони» з лікування. Необхідно визначити коло осіб, які сприятимуть дотриманню високої прихильності лікування. При догляді за ВІЛ-інфікованою дитиною дуже важливо мати у сім'ї другу дорослу людину («дублера», наприклад, бабусю), яка була б обізнана повною мірою з правилами прийому препаратів дитиною. При виявленні проблем з дотриманням режиму лікування можна запропонувати терапію під безпосереднім наглядом (Directly Observed Therapy — DOT) вдома, в амбулаторно-поліклінічному закладі або під час короткочасної госпіталізації в стаціонарі (2, 5). Величезне значення і для батьків, і для дітей має соціальна та психологічна підтримка. Для батьків дітей та для підлітків, які отримують АРТ, особливо корисними є групи взаємодопомоги. Ступінь участі самої дитини в регулярному прийомі ліків залежить від стадії її розвитку та залучення до цього процесу (наскільки батьки довіряють прийом ліків самій дитині).

4.6. Розкриття діагнозу ВІЛ-інфекції дітям

Знання дитини про наявність в неї ВІЛ-інфекції позитивно впливає на прихильність до АРТ. Саме через ризик порушення прихильності та відмови від терапії важливо, щоб ВІЛ-позитивна дитина знала та розуміла значення АРТ і чому важливо приймати ліки за певним графіком. Досвід розкриття діагнозу ВІЛ-інфекції дітям свідчить, що прихильність до АРТ підвищується у дітей після того, як вони дізнаються про справжню причину необхідності прийому ліків та їхню лікувальну функцію. Знаючи про власний ВІЛ-статус, дитина може більш відповідально ставитися до власного здоров'я та прийому АРТ. Разом з тим надзвичайно важливо відкрити дитині її ВІЛ-статус плановірно, поступово та поетапно, тобто подавати інформацію частинами, з урахуванням її віку, особливостей психологічного розвитку (145). Чітка політика і послідовність дій щодо розкриття дітям і підліткам їх ВІЛ-статусу є необхідною складовою з точки зору формування відповідальності за власне здоров'я та ефективність АРТ.

Розмова з дитиною про виявлене захворювання ведеться поступово, з урахуванням її віку і когнітивного розвитку. Починаючи з 4–5-річного віку, у дитини необхідно закладати основні поняття про здоров'я та турботливе ставлення до нього. Цю інформацію необхідно представляти у коректній та зрозумілій для дитини формі згідно з її віком та психоемоційним розвитком (казка, гра, малюнок, розповідь і т.п.). Повне розкриття ВІЛ-статусу стає частиною цього процесу. До інформації про здоров'я і хвороби також може додаватися інформація про роль клітин крові та ліків у захисті організму від шкідливих збудників. Все більшої підтримки з боку фахівців набуває думка, що розкриття діагнозу повинно відбуватися до підліткового віку у період з 7 до 10 років. У такому випадку у дитини є час для глибокого усвідомлення медичних наслідків ВІЛ-інфекції. Важливо аби до статевого дозрівання дитина була підготовлена до фізичних, емоційних і соціальних змін, які відбуваються в організмі в період дорос-

лішання. У 10–14-річному віці можуть проходити відкриті бесіди про ВІЛ-інфекцію, її вплив на здоров'я, шляхи передачі ВІЛ, ключову роль прихильності до АРТ.

Важливо, щоб процес розкриття ВІЛ-статусу враховував не тільки розвиток дитини, а й її психологічний стан, індивідуальні моменти життя і потребу у відповіді на конкретні запитання. У житті дитини можуть відбуватися події, що вимагатимуть прискорення розкриття діагнозу або, навпаки, гальмуватимуть цей процес. У будь-якому випадку доцільно давати інформацію правдиву (можливо, часткові знання), відповідну до віку / розвитку дитини, її потреб (145).

Батьки ВІЛ-інфікованої дитини потребують психологічної підтримки і консультування з цього питання фахівців (145).

4.7. Узагальнені рекомендації щодо формування та підтримки прихильності АРТ у дітей

Узагальнені рекомендації щодо формування та підтримки прихильності АРТ у дітей наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Стратегії організації та підходи до забезпечення високої прихильності до АРТ у дітей

Стратегії	Приклади
Впровадження командного мультидисциплінарного підходу.	Створення доступної для пацієнта команди медичних та немедичних працівників, що забезпечує довіру батьків (осіб, які доглядають за дитиною) / дитини. Лікарі, медичні сестри, соціальні працівники, консультанти, психологи об'єднані в мультидисциплінарну команду (МДК).
Створення атмосфери взаємної довіри та поваги.	Впровадження командного мультидисциплінарного підходу. Члени МДК повинні забезпечувати позитивне емоційне сприйняття батьками (особами, які доглядають за дитиною) / дитиною допомоги у закладі охорони здоров'я, у тому числі АРТ. Усі члени МДК повинні володіти навичками ефективного спілкування
Забезпечення готовності до початку АРТ.	Впровадження командного мультидисциплінарного підходу. Організація систематичного медичного нагляду. Навчання та інформування батьків (осіб, які доглядають за дитиною) / дитини, психосоціальна підтримка родини.
Виявлення потенційних перешкод до прихильності перед початком АРТ та їх усунення (стосується батьків / осіб, які доглядають за дитиною).	Виявлення та допомога у вирішенні соціально-психологічних проблем. Допомога в отриманні АРВ-препаратів особам, які мають складнощі із відвідуванням клініки. Підвищення рівня інформованості щодо ВІЛ-інфекції та АРТ. Подолання скептичного ставлення до АРТ. Розробка стратегії запобігання розголошенню діагнозу дитини. Розробка стратегії розкриття діагнозу дитині та її впровадження.
Забезпечення доступу до необхідних «ресурсів».	Організація зручного графіка обстеження, відвідувань лікаря, отримання лікарських засобів. Доступ до необхідного лабораторного та інструментального обстеження. Наявність допоміжних засобів підтримки прихильності (контейнери для ліків, флаєри, буклети та ін.)

Стратегії	Приклади
Залучення пацієнтів до вибору схеми лікування.	Слід обговорити і обміркувати прийнятність для батьків / осіб, які доглядають за дитиною / дитини кожної схеми АРТ, передбачувані побічні реакції, частоту прийому ліків, кількості таблеток, вимоги до зберігання препаратів, вимоги до харчування. Сприяти усвідомленню наслідків недостатньої прихильності до АРТ. Визнавати провідну роль батьків / осіб, які доглядають за дитиною / дитини у прийнятті рішень щодо лікування.
Оцінка прихильності під час кожного візиту до закладу охорони здоров'я, що проводить АРТ.	Оцінка рівня прихильності пацієнта членами МДК. Використання навичок ефективного спілкування /консультування при обговорюванні труднощів прийому АРТ. Впровадження простого оціночного опитувальника, який батьки (особи, які доглядають за дитиною) / дитина можуть заповнити під час очікування медичного огляду.
Встановлення причини низької прихильності.	Проблеми, пов'язані з прийомом препаратів. Неспроможність приймати визначені дози препаратів у належний час. Недотримання вимог щодо прийому їжі. Побічні реакції препаратів. Невідповідність між режимом лікування та режимом дня. Незручна форма випуску. Нерозуміння рекомендацій щодо дозування препаратів. Недостатнє розуміння розвитку стійкості ВІЛ до ліків та її зв'язку з прихильністю. Втома від прийому ліків. Переоцінка інших потенційних перешкод.
Об'єктивна оцінка і допомога у формуванні прихильності.	Мультидисциплінарний підхід. Терапія під безпосереднім наглядом (DOT) Консультування спеціалістів і «рівний-рівному».

5. Особливості АРТ у підлітків

5.1. Загальні положення про АРТ у підлітків

ВООЗ визначає підлітковий вік як період від 10 до 19 років, під час якого здорові люди проходять певні стадії фізичного, психологічного та статевого дозрівання (7, 8, 146). Фізичні та психологічні зміни, що відбуваються в підлітковому віці, позначаються на наданні підліткам допомоги і лікування ВІЛ-інфекції. ВІЛ-інфікованих підлітків, які потребують АРТ, можна розділити на три групи: 1) підлітки з давньою ВІЛ-інфекцією, які інфіковані ВІЛ перинатальним шляхом (більшість); 2) підлітки, інфіковані ВІЛ перинатальним шляхом або в ранньому дитинстві — «тривалі непрогресори» у дитинстві, виявлені на дуже пізніх стадіях захворювання; 3) підлітки, які інфіковані ВІЛ нещодавно, у результаті ризикованої поведінки (початок статевого життя, невпорядковані статеві стосунки, залучення до комерційного сексу, вживання психоактивних речовин тощо) або сексуального насильства. Ці три категорії підлітків потребують різних підходів до лікування (1С).

Більшість ВІЛ-інфікованих підлітків в Україні інфікувалися перинатальним шляхом і мають досвід життя з ВІЛ-інфекцією. Зазвичай вони протягом тривалого часу отримують АРТ, їх батьки добре обізнані про ВІЛ-статус дитини. Серед підлітків цієї категорії доволі високий ризик розвитку невдачі лікування або формування резистентності до ВІЛ. У випадку розвитку невдачі лікування використовуються ті ж підходи, що й у дорослих. Особливості АРТ у

підлітків другої категорії зумовлені пізньою діагностикою ВІЛ-інфекції на дуже пізніх стадіях захворювання: пізній початок АРТ на фоні опортуністичних інфекцій; великий ризик СВІС; немає часу на тривалу підготовку; велика психоемоційна напруга для підлітка та його рідних. Третя категорія підлітків потребує розробки специфічних заходів для їх залучення до медичної допомоги в цілому та / або захисту від жорстокого поводження з ними.

Складності медичного ведення підлітків, інфікованих перинатальним шляхом або у ранньому дитинстві:

- розкриття ВІЛ-статусу підліткові, якщо батьки досі цього не зробили;
- затримка фізичного та / або розумового розвитку;
- зміна лікаря / лікувально-профілактичного закладу, де здійснюється медичний нагляд дитини, з дитячого на дорослий;
- вибір оптимальної схеми АРТ;
- формування і підтримка прихильності до АРТ (6).

Підлітки, які були інфіковані перинатальним шляхом, часто мають значні порушення здоров'я як наслідок перенесених інфекцій. У них можлива затримка фізичного та / або розумового розвитку, що нерідко супроводжується затримкою статевого розвитку (147). Низькорослість і виснаження, пов'язані з прогресуванням ВІЛ-інфекції, у поєднанні з порушенням харчування ще більше ускладнюють прийняття рішень про те, які використовувати рекомендації при призначенні АРТ — для дорослих чи для дітей.

5.2. Вибір схем і доз АРВ-препаратів з урахуванням статевого дозрівання підлітка

ВООЗ рекомендує обирати схему АРТ та дози препаратів для підлітків на підставі ступеня статевої зрілості (за шкалою Таннера). При визначенні дози лікарського засобу враховується не вік пацієнта, а ступінь розвитку первинних та вторинних статевих ознак за шкалою Таннера (1В) (Додаток 5, 9).

Рекомендується розраховувати дози АРВ-препаратів за педіатричними рекомендаціями для дівчаток на I — II та хлопчиків на I — III стадіях за шкалою Таннера. Для дівчаток на стадіях IV — V та хлопчиків на стадії V вказаної шкали рекомендується призначати препарати у тій же дозі, як і для дорослих. Для перехідних стадій (III стадія у дівчаток та IV стадія для хлопчиків) можуть використовуватися обидва підходи, проте необхідно забезпечити ретельний клінічний та лабораторний моніторинг лікування для уникнення як неефективності лікування внаслідок недостатньої дози, так і надмірної токсичності препаратів.

Однак при виборі підходящої схеми АРТ і доз препаратів не можна обмежуватися тільки критерієм статевої зрілості. Важливе значення мають також простота схеми лікування і очікувана довготривала прихильність. Для зниження ймовірності небажаної вагітності та для запобігання передачі ВІЛ статевим партнерам дівчаткам, які ведуть статеве життя, необхідно підібрати ефективні та прийнятні методи контрацепції (1А).

При призначенні АРТ слід враховувати потенційну взаємодію між АРВ-препаратами і гормональними контрацептивами, що може знизити ефективність контрацепції, та, за необхідності, інформувати про це пацієнток (1В).

При призначенні NVP слід враховувати, що цей препарат викликає гепатотоксичний ефект і тяжкий висип з більшою ймовірністю у жінок, особливо з відносно високим числом CD4-лімфоцитів (більше 250 в 1 мкл), які раніше не отримували АРТ. Отже, якщо дівчаткам-підліткам з числом CD4-лімфоцитів 250–350 в 1 мкл є необхідність призначити NVP, це вимагає ретельного нагляду в перші 12 тижнів лікування, бажано, з визначенням біохімічних показників функції печінки.

5.3. Особливості формування прихильності у підлітковому віці

У підлітків особливо важко домогтися прихильності до АРТ. Програми навчання і надання підтримки працюють ефективніше, якщо вони враховують особливі потреби цієї вікової групи.

На додаток до звичайних процедур оцінки прихильності та заходів щодо її підтримки (див. розділ IV.4) МДК повинні вирішувати проблеми, що особливо важливі для підлітків і можуть перешкоджати дотриманню ними режиму лікування. До таких проблем відносяться психологічні особливості підліткового віку — прагнення до незалежності, конфлікт з батьками, уявлення про власне безсмертя, страх піддатися остракізму (вигнанню, гонінню, нападам), складнощі прийняття своєї хвороби (145, 148).

Через ці причини надзвичайно важливо, щоб підлітки:

- знали свій ВІЛ-статус;
- були добре поінформовані про характер свого захворювання, його лікування, добре знали про те, наскільки важливу роль відіграє прихильність до АРТ;
- були впевнені у своїй можливості поговорити про ВІЛ-інфекцію з тими особами, кому можна довіряти, хто знає про ВІЛ-статус дитини і збереже конфіденційність, хто володіє високим рівнем знань з цього питання і хто підтримає;
- мали б підтримку і знали, куди в разі необхідності їм можна звернутися за порадою і допомогою (149).

6. Критерії неефективності схеми АРТ першого ряду

6.1. Причини невдачі схеми АРТ

Метою АРТ є досягнення і підтримка пригнічення реплікації ВІЛ до рівня ВН, що не визначається сучасними найбільш чутливими тестами (1А).

Якщо повне пригнічення ВН не може бути досягнуто, метою терапії є збереження або відновлення імунологічної функції організму (за даними рівня CD4-лімфоцитів), запобігання клінічному прогресуванню захворювання та збереження на майбутнє варіантів продовження АРТ (1В).

Невдача АРТ може бути визначена як відсутність відповіді або субоптимальна відповідь на призначене лікування. Невдача АРТ зазвичай асоціюється з вірусологічною невдачею, імунологічною невдачею та/або клінічним прогресуванням ВІЛ-інфекції. Багато факторів можуть вплинути на розвиток невдачі лікування, серед них:

- високий рівень ВН безпосередньо перед початком лікування;
- низька кількість CD4-лімфоцитів безпосередньо перед початком лікування;
- IV клінічна стадія захворювання та наявність тяжких інфекцій та ВІЛ-асоційованих станів безпосередньо перед початком лікування;
- супутні захворювання та стани;
- малюковий вік;
- неадекватні дозування АРВ-препаратів або вибір потенційно недостатньо ефективної схеми (125, 126, 143, 150, 151);
- субоптимальна фармакокінетика препаратів через порушення абсорбції, метаболізму, порушення вимог до прийому їжі, взаємодія з медикаментами, які застосовуються для лікування опортуністичних інфекцій, супутніх та інших захворювань тощо (152);
- побічні ефекти препаратів та токсичність;
- наявність первинної резистентності вірусу до АРВ-препаратів;
- пропуск планових відвідувань закладу охорони здоров'я;
- недостатній досвід лікаря та соціального працівника.

Дані окремих когортних досліджень у дорослих свідчать, що низький рівень прихильності та токсичність АРВ-препаратів у 28–40 % випадків є причинами невдачі та/або перериван-

ня лікування. Крім того, слід враховувати, що в одного пацієнта може бути декілька причин невдачі.

Робити висновки про неефективність першої схеми терапії можна не раніше ніж через 24 тижні лікування і за умови доброї прихильності до лікування. Клінічні критерії неефективності лікування завжди повинні підкріплюватися імунологічними даними (рівень CD4-лімфоцитів). Не усі випадки доведеної неефективності лікування вимагають негайних змін у терапії. Необхідно виявити причини неефективності лікування шляхом ретельної оцінки усіх її аспектів, особливо прихильності, та визначити відповідну стратегію ведення дитини (1B).

6.2. Критерії невдачі схеми АРТ

Немає чіткого визначення невдачі лікування, вплив якої на клінічний результат було б підтверджено рандомізованими контрольованими клінічними дослідженнями.

Плановий моніторинг ВН виявляє вірусологічну невдачу до того, як стануть очевидні ознаки імунологічної та клінічної невдачі. Систематичний контроль ВН дозволяє зменшити клінічні наслідки невдачі лікування та знизити ризик виникнення лікарської стійкості ВІЛ.

У рекомендаціях для дорослих (Клінічний протокол ВООЗ, 2012: 1 «Обстеження та антиретровірусна терапія у дорослих та підлітків») за умови постійної доступності вірусологічного моніторингу в якості критерію вірусологічної невдачі лікування пропонується вважати не досягнення ВН через 24 тижні лікування < 200 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми і через 48 тижнів лікування < 50 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми; ця рекомендація зроблена з урахуванням імовірності виникнення лікарської стійкості у дорослих (153–157).

У дітей ситуація щодо визначення вірусологічної невдачі ще складніша, що зумовлено дуже високим ВН у плазмі крові до початку лікування у перші роки життя. У дітей складніше досягти пригнічення реплікації ВІЛ, ніж у дорослих. Єдине рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, присвячене визначенню порогового рівня ВН, при якому слід міняти схему АРТ у дітей, не дало чітких рекомендацій, але продемонструвало відсутність відмінностей у клінічних виходах між пороговими рівнями ВН 1 000 і 30 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми (158). У той же час було показано, що у дітей, які отримують схему АРТ з ННІЗТ, заміна терапії при більш високій концентрації ВІЛ у крові супроводжується збільшенням кількості мутацій стійкості до НІЗТ. Тому з огляду на перспективи і необхідність подальшого лікування та з урахуванням обмеженого терапевтичного вибору у дітей слід прагнути рівня ВН, що не визначається, через 24 тижні від початку АРТ.

Якщо під час контрольного обстеження у дитини після досягнення вірусологічної ефективності визначається ВН, це може розцінюватися, як:

- порушення прихильності до АРТ;
- вірусологічний сплеск (ВН 1 000–2 500 копій РНК ВІЛ в 1 мл);
- вірусологічна неефективність АРТ.

У таких випадках упродовж наступних 1–3 місяців проводиться контроль прихильності до АРТ, після чого повторно досліджується ВН. Виявлення вірусу у плазмі крові дитини на тлі АРТ при повторному дослідженні свідчить про вірусологічну невдачу лікування і потребує заміни схеми (1B).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, якщо вірусологічний моніторинг недоступний, слід керуватися наступними критеріями визначення клінічної та імунологічної невдачі лікування (1):

- клінічна невдача — виникнення нових клінічних проявів, характерних для III або IV клінічних стадій ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ;
- імунологічна невдача: у дітей віком 2–5 років — абсолютне число CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл або відносний вміст CD4-лімфоцитів менше 10 %; у дітей віком старше 5 років — абсолютне число CD4-лімфоцитів менше 100 в 1 мкл.

У країнах з високим рівнем доходів і доступністю ретельного вірусологічного та імунологічного моніторингу АРТ у дітей рекомендуються інші критерії вірусологічної, імунологічної та клінічної невдачі (табл. 4).

Визначення терапевтичної невдачі у ВІЛ-інфікованих дітей (5)

Критерій	Ознаки
Вірусологічна невдачі ¹	<p>Неповна вірусологічна відповідь на терапію для всіх дітей:</p> <ul style="list-style-type: none"> – зниження ВН менше, ніж на $1,0 \log_{10}$, у порівнянні з вихідним рівнем через 8–12 тижнів від початку АРТ або – ВН більше 200 копій в 1 мл через 6 місяців від початку АРТ або повторне ВН вище рівня, що виявляється при використанні найбільш чутливих тестів після 12 місяців АРТ². <p>Вірусологічний рецидив у дітей, у яких раніше на АРТ досягнуто ВН, що не визначається:</p> <ul style="list-style-type: none"> – повторне виявлення РНК ВІЛ при використанні найбільш чутливих тестів. <p>Вірусологічний сплеск (blip) — окремий епізод ВН більше 1 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми з наступним поверненням до рівня, що не визначається, є звичайним, і, як правило, не відображає вірусологічну невдачу.</p> <p>Вірусологічна невдача — повторні епізоди або стійке ВН, що визначається (особливо, ВН вище 1 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл).</p>
Імунологічна невдача ¹	<p>Неповна імунологічна відповідь на терапію:</p> <ul style="list-style-type: none"> – недосягнення збільшення CD4-лімфоцитів на 5 % і більше у дитини віком до 5 років з тяжким імунодефіцитом (CD4-лімфоцити менше 15 %) або – нездатність підвищити рівень CD4-лімфоцитів на ≥ 50 в 1 мкл вище базового рівня протягом першого року АРТ у дитини 5 років і старше з тяжким імунодефіцитом (CD4-лімфоцитів < 200 в 1 мкл). <p>Імунологічне зниження (падіння):</p> <ul style="list-style-type: none"> – стійке зниження CD4-лімфоцитів на 5 % нижче базового рівня (до початку АРТ) у дітей в будь-якому віці або – зниження абсолютного числа CD4-лімфоцитів до рівня нижче базового (до початку лікування) у дітей 5 років і старше³.
Клінічна невдача	<p>Прогресивне погіршення психомоторного розвитку — при повторних оцінках виявляються 2 і більше з таких ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> – порушення зростання мозку або – зниження когнітивної функції, що документовано за допомогою психометричного тестування, або – клінічне погіршення моторної функції. <p>Порушення фізичного розвитку:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стійке зниження співвідношення маси тіла до зросту (або ІМТ), незважаючи на адекватне харчування і без іншої явної причини. <p>Тяжкі або рецидивуючі інфекції або хвороби:</p> <ul style="list-style-type: none"> – повторення або збереження СНІД-індикаторних станів або інших тяжких інфекцій.

Примітки:

- ¹ Початковий результат лабораторного дослідження повинен бути підтвердженим принаймні двома іншими результатами, взятими з інтервалом 1 тиждень.
- ² У дітей з більш високим рівнем ВН на початку терапії, особливо у віці до 12 місяців, може минути більше часу для досягнення повної вірусологічної ефективності (159). Стійке ВН менше 200 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми у дітей старшого віку і дорослих не обов'язково означає вірусологічну невдачу (160).
- ³ Маються на увазі зниження, що відбуваються в бік більш тяжкої категорії імуносупресії у порівнянні з вихідним рівнем (наприклад, зниження рівня CD4-лімфоцитів від 28 % до 23 % або від 250 до 150 в 1 мкл), або (викликає особливе занепокоєння) збільшення імуносупресії на фоні тяжкого імунодефіциту на початку АРТ (наприклад, зниження рівня CD4-лімфоцитів: від 14 % до 9 % або від 150 в 1 мкл до 100 в 1 мкл).

6.3. Тактика у разі виявлення вірусологічної або імунологічної невдачі схеми АРТ

Недостатня прихильність є найбільш поширеною причиною вірусологічної невдачі схеми АРТ. При виявленні невдачі лікування першим кроком є оцінка прихильності терапії; усунення бар'єрів та розробка заходів щодо поліпшення прихильності (1В). Якщо причина невдачі — недотримання режиму лікування, саме по собі призначення схеми другого ряду приречене на подальшу невдачу і посиленням лікарської стійкості збудника.

Рекомендується провести опитування батьків (осіб, які доглядають за дитиною) / дитини щодо прийому АРВ-препаратів за останні 24 години або за 7 днів:

- Хто дає ліки?
- Коли ліки були прийняті / дані ліки?
- Які ліки були прийняті / дані (найменування, дози)?
- Де зберігаються ліки?

Рекомендується:

- відверто обговорити, як приймають/дають/отримують ліки, перешкоди і проблеми у цьому процесі;
- перевірити записи видачі ліків у закладі охорони здоров'я, оцінити своєчасність отримання АРВ-препаратів;
- визначити знову або залучити членів сім'ї для підтримки / контролю прихильності;
- провести повну оцінку факторів, що могли призвести до вірусологічної невдачі: зміни у сім'ї, статус батьків /осіб, які доглядають за дитиною (ставлення до психоактивних речовин, психічне здоров'я, поведінка), особливості дитини, розкриття ВІЛ-статусу тощо;
- провести повторне консультування щодо правил прийому кожного препарату, використання технічних засобів, що допомагають дотримуватися режиму лікування.

За можливості та при необхідності доцільно організувати в стаціонарі або вдома контроль медичними працівниками дотримання режиму лікування (DOT).

Наступним кроком є оцінка проблем, пов'язаних із дозуванням та фармакокінетикою ліків (1В). Необхідно проаналізувати дозування усіх ліків, індивідуальні особливості всмоктування, розподілу в організмі, метаболізму та виведення АРВ-препаратів, що могли стати причиною неадекватної дії кожного з них, і в результаті призвести до неефективності АРТ.

Рекомендується:

- перерахувати дозу кожного АРВ-препарату з урахуванням змін фізичного розвитку дитини;
- визначити супутні препарати для оцінки лікарських взаємодій;
- оцінити наявність станів, що можуть порушувати всмоктування препаратів;
- оцінити зв'язок між прийомом ліків і харчуванням.

За можливості, до того як змінити схему лікування на фоні продовження прийому ліків, доцільно провести дослідження лікарської стійкості (1А). Визначення резистентності ВІЛ до ліків можливе за умови, якщо ВН більше 1 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл.

На сьогодні відсутній консенсус стосовно методів ведення випадків імунологічної невдачі на фоні максимального пригнічення реплікації вірусу. У дорослих і підлітків обґрунтованим вважається ретельно зважувати можливості корекції схеми АРТ у пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів менше, ніж 200 в 1 мкл, беручи до уваги клінічні прояви ВІЛ-інфекції. Немає одностайної думки щодо повної зміни схеми лікування. Частина експертів рекомендує додати ще один препарат до наявної схеми лікування (2С). Інші експерти рекомендують все ж замінити схему на основі ННІЗТ на схему із застосуванням ІІ, зважаючи на кращі результати імунологічної відповіді (2В). Проте слід пам'ятати, що 10 % пацієнтів будуть дискордантні щодо відновлення імунітету і тривалий час демонструватимуть на тлі вірусологічної ефективності імунологічну невдачу лікування. Профілактика опортуністичних інфекцій, забезпечення прихильності до АРТ і витримка лікаря — можуть призвести згодом до поступового збільшення кількості CD4-лімфоцитів.

Застосування імуномодуляторів (імуностимуляторів) у дорослих, а саме: інтерлейкіну-2 продемонструвало підвищення кількості CD4-лімфоцитів, проте за підсумками двох великих рандомізованих досліджень, не було виявлено жодних клінічних переваг від його використання. На сьогодні застосування інтерлейкіну не рекомендовано (1A). Ефективність інших препаратів з імуномодулюючою активністю (наприклад, гормон зросту, інтерлейкін-7 та ін.) досліджується, тому їх застосування — обмежене.

Дія імуномодуляторів при ВІЛ-інфекції у дітей не відома, їх призначення не рекомендується.

Узагальнені рекомендації експертів в Україні щодо тактики у разі виявлення вірусологічної або імунологічної невдачі схеми АРТ наступні:

- Вірусологічно неефективністю слід вважати: стійке ВН > 40 копій РНК ВІЛ в 1 мл при схемах на основі ННІОТ за умови високого рівня прихильності або контрольованого прийому АРТ протягом щонайменше 4 тижнів або стійке ВН > 1 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл при схемах на основі ІП за умови високого рівня прихильності або контрольованого прийому АРВ-препаратів протягом щонайменше 4 тижнів. Диференційований підхід у трактуванні вірусологічної неефективності при різних схемах АРТ зумовлений тим, що у схемах з ННІЗТ резистентність до усіх АРВ-препаратів, у тому числі до НІЗТ, розвивається значно швидше, ніж у схемах з ІП.
- За умови вірусологічної неефективності, незалежно від клінічного стану та імунологічних показників, пацієнт потребує заміни схеми АРТ.
- У випадках вірусологічної ефективності навіть за умови відсутності відновлення імунної системи схема АРТ не змінюється.

7. Схеми АРТ другого ряду

Схеми АРТ, що призначаються після невдачі лікування, повинні бути обрані на підставі аналізу історії АРТ і результатів тестування на лікарську стійкість (1A).

В ідеалі, новий режим повинен включати три нових активних АРВ-препаратів (1B).

7.1. Вибір схеми АРТ другого ряду, якщо до схеми першого ряду входили два НІЗТ та ННІЗТ

Невдача лікування схемою АРТ, що включала ННІЗТ, часто буває пов'язана з виникненням у ВІЛ стійкості до ННІЗТ, а іноді — стійкості до НІЗТ. Дослідження лікарської стійкості збудника і грамотна інтерпретація його результатів дозволяють це підтвердити і обрати для нової схеми препарати, до яких вірус зберіг чутливість. Якщо дослідження лікарської стійкості ВІЛ не проводяться, рекомендується до нової схеми включати 1 ІП + 2 нових НІЗТ. Кращим ІП для схеми другого ряду є LPV/r; альтернативні препарати перераховані в розділі IV, 3.

У виборі 2 НІЗТ для нової схеми теж можна керуватися результатами дослідження лікарської стійкості збудника, використовуючи препарати, до яких вірус зберіг чутливість.

Якщо дослідження лікарської стійкості не проводяться, комбінацію 2 НІЗТ — ABC + ЗТС можна замінити на комбінацію AZT (TDF) + ЗТС або TDF + FTC.

Якщо до схеми першого ряду входила комбінація AZT + ЗТС, для схеми другого ряду переважною основою комбінації з 2 НІЗТ можуть стати: ABC (TDF) + ЗТС, або TDF + ABC, або TDF + FTC.

7.2. Вибір схеми АРТ другого ряду, якщо до схеми першого ряду входили два НІЗТ та ІП

Невдача схем, що містять ІП, набагато рідше буває пов'язана з розвитком лікарської стійкості, ніж невдача схем з ННІЗТ. Найбільш ймовірна причина невдачі лікування схемами АРТ з ІП — порушення режиму лікування. Саме тому перед призначенням нової схеми необхідно оцінити прихильність АРТ.

Дослідження лікарської стійкості збудника може підтвердити, що невдача лікування не обумовлена мутаціями стійкості. Якщо це так, то важливо визначити, що робити далі — посилити підтримку для підвищення прихильності при збереженні старої схеми або замінити схему на нову.

Перехід зі схеми, що містить ІП, на схему з ННІЗТ доцільний у тому випадку, якщо недотримання режиму лікування було пов'язано з особливостями препаратів — наприклад, з їх побічними ефектами або необхідністю багаторазового прийому, або з поганим смаком. Однак, якщо недостатня прихильність до терапії зберігається і після переходу на схему з ННІЗТ, подальший розвиток лікарської стійкості майже неминучий. Тому переходити зі схеми, що містить ІП, на схему з ННІЗТ рекомендується з обережністю.

Замінювати ІП на ННІЗТ, зберігаючи ту ж основу з 2 НІЗТ, без дослідження лікарської стійкості збудника не можна, оскільки можуть мати місце мутації стійкості до препаратів з групи НІЗТ. Якщо дослідження лікарської стійкості проводиться, нову основу з НІЗТ обирають на підставі його результатів. Якщо таке дослідження не проводиться, рекомендації з вибору НІЗТ див. у розділі IV, 7.1.

7.3. Вибір схеми АРТ другого ряду, якщо до альтернативної схеми першого ряду входили три НІЗТ

При невдачі альтернативної схеми з 3 НІЗТ вибір препаратів ширший, оскільки ще не використовувалися ліки з двох найважливіших класів АРВ-препаратів — ННІЗТ і ІП.

У схему другого ряду обов'язково повинен входити ІП.

У дітей, які раніше отримували 3 НІЗТ, вивчалися комбінації трьох груп АРВ-препаратів — НІЗТ + ННІЗТ + ІП. Переносилися такі схеми добре. Якщо ліки доступні, можна використовувати схему, що включає препарати трьох класів. Оскільки EFV і NVP є потужними індукторами ферментів, що метаболізують деякі ІП, може знадобитися корекція доз препаратів, а для забезпечення достатньої концентрації ІП рекомендується посилювати його ритонавіром.

8. Невдача схеми АРТ другого ряду

Заміна схеми АРТ другого ряду рекомендована тільки у разі доведеної невдачі лікування. Рішення про зміну схеми приймається за умов усунення проблем з прихильністю до лікування, із дозуванням і фармакокінетикою ліків, а також на підставі оцінки результатів дослідження ВН, рівня CD4-лімфоцитів у динаміці та інших результатів клініко-лабораторного обстеження. Дослідження мають проводитись поза фазою загострення опортуністичної інфекції та принаймні через 1 місяць після вакцинації.

При виборі препаратів для нової схеми АРТ слід враховувати анамнез специфічного лікування у пацієнта, результати дослідження резистентності (якщо доступне та проводилось), профіль переносимості препаратів та вимоги до прихильності. Початок лікування за наступною схемою має супроводжуватися наполегливими зусиллями щодо постійної оцінки та підтримки прихильності.

У дітей, які отримували декілька схем АРТ, все частіше зустрічається множинна лікарська стійкість збудника. Даних, на підставі яких можна давати рекомендації щодо подальшого лі-

кування, небагато. Метою АРТ у такому разі є підтримка високого числа CD4-лімфоцитів, скорочення побічних ефектів і посилення профілактики опортуністичних інфекцій (1В).

Не всі випадки неефективності лікування вимагають негайної зміни терапії; необхідна ретельна оцінка, особливо прихильності, для виявлення причини неефективності лікування і визначення відповідної стратегії медичного ведення (1В).

Якщо у дитини термінальна стадія ВІЛ-інфекції, а нових придатних АРВ-препаратів немає, АРТ можна припинити і перейти до симптоматичного (паліативного) лікування, забезпечуючи комфортне життя.

8.1. Резервні схеми АРТ

У клінічних дослідженнях, головним чином у дорослих, вивчалися кілька підходів до вибору терапії резерву. Ці підходи включають:

- додавання до схеми нового препарату (наприклад, енфувіртида — Т20) або заміна ним одного зі старих препаратів;
- надвисокоактивна АРТ (комбінація з п'яти і більше препаратів, що включає два або більше ІІ);
- планове чергування препаратів;
- планові перерви у лікуванні;
- продовження лікування за поточною схемою доти, доки не з'являться нові препарати.

Аналіз об'єднаних даних 13 когортних досліджень у ВІЛ-інфікованих дорослих з вірусологічною невдачею лікування трьома класами АРВ-препаратів показав, що головним завданням терапії стає досягнення і підтримання числа CD4-лімфоцитів вище 200 в 1 мкл.

Схеми АРТ, що утримують ВН на рівні нижче 10 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми, дозволяють краще зберігати число CD4-лімфоцитів (161). Імунологічна і клінічна ефективність терапії відзначалася навіть у людей з частковою вірусологічною відповіддю і рецидивом віремії, що, ймовірно, пояснюється зниженням життєздатності вірусу при накопиченні у нього множинних мутацій стійкості.

Дослідження серед дорослих показали терапевтичну користь застосування НІЗТ на фоні лікарської стійкості ВІЛ (162–167). Приймати рішення про вибір терапії в таких випадках важко; як мінімум, слід зважити та ретельно проаналізувати усі чинники, за потреби направити дитину до Центру «Клініка для лікування дітей з ВІЛ/СНІД» НДСЛ «Охматдит».

Перш ніж припинити АРТ у дитини, слід використати будь-який шанс, щоб знайти нову ефективну схему лікування.

8.2. Можливі варіанти дій

Якщо розвинулася невдача лікування схемою другого ряду, доцільно обирати тактику ведення дитини, при якій були б урівноважені користь і ризик. У дітей старшого віку є більше терапевтичних можливостей; можна призначити схему АРТ третього ряду, що включає нові препарати, які використовуються у лікуванні дорослих. Проте слід пам'ятати, що немає таких ліків, які призначаються дорослим і не могли б бути призначені дитині, наразі просто недостатньо відомостей щодо ефективності та безпеки їх використання у дітей.

При відсутності нових АРВ-препаратів діти, які отримують схему другого (третього) ряду з доведеною невдачею лікування, можуть продовжувати обрану терапію. Чисельні дослідження вказують на те, що мутований вірус має нижчу реплікативну активність за дикий штам. Проте, якщо АРТ припиняють, то у дітей потрібно продовжувати профілактику опортуністичних інфекцій, симптоматичну терапію і, за необхідності, знеболювання.

8.3. Загальні правила призначення схем третього ряду або схем порятунку

У разі підтвердження невдачі в лікуванні за схемою АРТ другого ряду за вірусологічними, імунологічними та клінічними критеріями, необхідно обміркувати можливість та терміни призначення схеми третього ряду (схеми порятунку). Схема порятунку передбачає комбінацію тих лікарських засобів, що ймовірно будуть пригнічувати реплікацію ВІЛ, незважаючи на його часткову стійкість до препаратів. Вкрай бажаним є проведення тесту на стійкість (генотипування або фенотипування).

У пацієнтів з відсутністю або обмеженим терапевтичним вибором щодо активних АРВ-препаратів слід розглянути можливість включення до схеми порятунку ЗТС, навіть у разі наявності стійкості до нього. Як встановлено в результаті досліджень, він зберігає фенотипову активність навіть у випадку розвиненої генотипової стійкості.

Враховуючи дані про лікарську стійкість збудника, слід індукувати та підтримувати ті шляхи розвитку резистентності (патерни), що доведено асоціюються зі зниженням здатності ВІЛ до реплікації, в тому числі використовувати механізми антагонізму між шляхами розвитку резистентності та потенційні ефекти надмірної сприйнятливості («гіперчутливості вірусу до препаратів»). Ретельному моніторингу підлягає імунологічна ефективність схеми.

За відсутності результатів дослідження резистентності можливими варіантами створення комбінації можуть бути:

- комбінація двох ІП (за винятком типранавіру — TPV, який не рекомендується поєднувати з іншими ІП внаслідок складних небажаних взаємодій);
- комбінація посиленого ІП (DRV/r) з інгібітором інтегрази (ралтегравіром — RAL), ННІЗТ нової генерації (етравірин — ETR), слід розглянути можливість застосування у схемі АРТ антагоністів рецептора CCR5 (маравірок — MVC).

Варто підкреслити, що стандартні дослідження генотипової або фенотипової резистентності не обов'язково відображають вірусологічні зміни, що можуть впливати на імунологічну ефективність лікування і збереження терапевтичного вибору на майбутнє. Стратегія використання схеми, що не забезпечує повне пригнічення вірусу, завжди має бути найкоротшою. Вона є доцільною лише доти, доки не буде забезпечено доступу до схем з вищою ефективністю.

У пацієнтів з досвідом лікування, які не мають терапевтичного вибору для призначення нових препаратів, особливо за умови збереження задовільного рівня CD4-лімфоцитів, рекомендовано зачекати зі зміною схеми лікування до появи у клінічній практиці або завершення випробувань нових АРВ-препаратів, які можна комбінувати з наявними препаратами, що зберегли принаймні часткову активність проти ВІЛ у пацієнта, для комплектації достатньо ефективною схемою, придатною для тривалого застосування.

Якщо немає можливості скласти ефективну схему АРТ, що забезпечить супресію вірусу, навіть часткова супресія вірусу (на $> 0,5 \log_{10}$ копій РНК ВІЛ в 1 мл від початкового рівня ВН до лікування) має клінічні переваги для пацієнта. Водночас при застосуванні такого підходу слід пам'ятати про подальше накопичення мутацій резистентності ВІЛ. Наявні наукові докази, що продовження терапії у випадку виявлення віремії та відсутності приросту кількості CD4-лімфоцитів знижує ризик клінічного прогресування ВІЛ-інфекції. З іншого боку, продовження лікування при його недостатній вірусологічній ефективності має бути якомога короткочаснішим, оскільки подальше накопичення мутацій резистентності до ННІЗТ або ІП позбавляє можливості застосовувати такі препарати, як, наприклад, ETV або DRV, в якості частково активних при створенні нової схеми АРТ із включенням нових лікарських засобів.

Якщо період очікування доступу до нових препаратів тривалий або невизначений, слід обміркувати можливість продовжувати лікування із застосуванням схеми АРТ, яка містить тільки НІЗТ, що дозволить зберегти принаймні часткову активність препаратів класів ННІЗТ та ІП. Переривання АРТ перед призначенням схеми порятунку з метою повернення популяції вірусу до дикого типу є не лише неефективним, а й призводить до стрімкого підвищення ВН, зниження рівня CD4-лімфоцитів та клінічного прогресування захворювання. При веденні пацієнтів з анамнезом лікування повне припинення АРТ не рекомендується.

9. Медичний нагляд ВІЛ-інфікованих дітей, які отримують АРТ

9.1. Порядок клінічного та лабораторного обстеження дітей, які отримують АРТ

Після того як немовляті або дитині розпочато АРТ, частота обстежень залежить від ефективності лікування. Як мінімум, після початку АРТ обстеження проводять у такі терміни:

- діти віком до 12 місяців — через 2, 6, 12 тижнів, далі кожні 12 тижнів до 1 року;
- діти віком до 12 місяців і старше — через 2, 6, 12 тижнів, далі кожні 12 тижнів до стабілізації показників.

У подальшому при стабільному стані та добрій прихильності до АРТ клінічне обстеження дитини необхідно проводити раз на 3 місяці, приділяючи особливу увагу основним проявам відповіді на АРТ, до яких відносяться: фізичний, психомоторний і когнитивний розвиток, вид і частота опортуністичних інфекцій. При кожному клінічному обстеженні дитини повинні обговорюватися з батьками (особами, які доглядають за дитиною) / з дитиною) завдання терапії, питання прихильності, необхідність додаткових заходів підтримки.

Основні ознаки ефективності лікування у дитини:

- поліпшення фізичного розвитку немовлят і дітей із затримкою росту до початку АРТ;
- поліпшення психомоторного розвитку і зникнення неврологічної симптоматики у дітей з ВІЛ-енцефалопатією або затримкою психомоторного розвитку до початку АРТ;
- зниження частоти інфекцій: бактеріальних, кандидозного стоматиту та (або) інших опортуністичних інфекцій.

При оцінці відповіді дитини на терапію звертають увагу на симптоми побічних ефектів АРВ-препаратів та ознаки невдачі лікування, в тому числі заново визначають клінічну стадію ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ.

Вимірювання рівня CD4-лімфоцитів бажано проводити кожні 3 місяці після початку АРТ до стабілізації показників і далі кожні 6 місяців. Частіше вимірювання CD4-лімфоцитів показано при виникненні нових або рецидивах старих захворювань і станів, властивих даній стадії ВІЛ-інфекції, а також при затримці зростання або психомоторного розвитку.

Для оцінки вірусологічної ефективності АРТ ВН повинна вимірюватися регулярно, раз на 6 місяців.

Лабораторна оцінка ефективності лікування і моніторинг побічних ефектів АРВ-препаратів диктується наявними клінічними проявами, проте при використанні ряду препаратів корисно регулярно проводити ті чи інші дослідження:

- у дітей, які отримують AZT, слід вимірювати рівень гемоглобіну при кожному плановому візиті після початку АРТ, а при появі симптоматики — ще частіше;
- у перші кілька місяців прийому NVP показано визначення біохімічних показників функції печінки (печінкових ферментів) у дітей з симптомами гепатиту або гепатотоксичності, ко-інфікованим вірусами гепатитів В або С або отримують гепатотоксичні препарати;
- при прийомі TDF необхідно контролювати рівні креатиніну та сечовини у крові, кліренс креатиніну: через 3 місяці після призначення, в подальшому 1 раз на 6 місяців.

Перші 6 місяців проведення АРТ відіграють вирішальну роль. Очікується клінічне та імунологічне поліпшення. У більшості дітей при проведенні АРТ відбувається відновлення імунної системи, рівень CD4-лімфоцитів підвищується, проте у деяких дітей очікуване поліпшення не настає. Погіршення стану на початку АРТ може бути результатом виникнення побічних ефектів АРВ-препаратів або розвитку запального синдрому відновлення імунітету (ЗСВІ).

9.2. Відновлення рівня CD4-лімфоцитів

У більшості дітей на фоні АРТ відбувається відновлення імунної системи, і рівень CD4-лімфоцитів підвищується. Як правило, рівень CD4-лімфоцитів зростає протягом першого року лікування, стабілізується («досягає плато»), а потім продовжує зростання протягом другого року (168). Однак виражений імунodefіцит у деяких дітей може зберігатися. Чим нижче рівень CD4-лімфоцитів на момент початку АРТ, тим повільніше йде їх відновлення. У той же час тривала відсутність відповіді з боку CD4-лімфоцитів повинна насторожити лікаря і навести його на думку про недотримання режиму лікування або про невдачу схеми АРТ. У цьому випадку особливо корисно визначити ВН.

9.3. Синдром відновлення функції імунної системи

Синдром відновлення функції імунної системи — різноманітні клінічні прояви, зумовлені відновленням функцій імунної системи в результаті дії АРТ (169, 170). Клінічне погіршення стану, що спостерігається у деяких дітей після початку АРТ або зміни схеми лікування на більш потужну, розвивається в результаті або клінічного прояву раніше латентних або безсимптомних інфекцій, або в результаті загострення вже діагностованих захворювань (інфекційних або неінфекційних), з приводу яких вже проводиться лікування, в таких випадках говорять про парадоксальні реакції або про парадоксальний СВІС (169, 171–173).

Наукових даних про СВІС у немовлят і дітей небагато, а причини його виникнення не до кінця зрозумілі. Зазвичай цей синдром розвивається в перші тижні або місяці АРТ, найчастіше у дітей, які почали лікування при дуже низькому рівні CD4-лімфоцитів (менше 15 %) (171, 174).

Найчастіша опортуністична інфекція, що активується при СВІС у дітей, — це туберкульоз (ТБ), але у тих, хто отримує лікування з приводу ПЦП або криптоспоридіозу, а також у дітей з інфекціями, викликаними вірусом простого герпесу (ВПГ), грибами, найпростішими та іншими збудниками опортуністичних інфекцій, може розвинути ЗСВІ (175, 176). В країнах, де вакцина БЦЖ входить до календаря планових щеплень у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, нерідко зустрічається СВІС, асоційований з введенням цієї вакцини (можливі як місцеві, так і системні прояви БЦЖ-інфекції) (174, 177).

Оскільки в основі СВІС лежить парадоксальна реакція, у більшості пацієнтів він закінчується самостійно або піддається лікуванню нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП); проте спостерігаються й тяжкі випадки, що іноді закінчуються смертю (178).

Поява ознак СВІС вимагає і лікування опортуністичної інфекції і застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП, табл. 7). При підозрі на СВІС часто буває важко виключити інші гострі інфекційні захворювання, тому може бути необхідним одночасно з лікуванням СВІС почати емпіричну антимікробну терапію. Синдром іноді прогресує і вимагає проведення короткого курсу лікування глюкокортикостероїдами, а зрідка — навіть тимчасового припинення АРТ (171). Після поліпшення стану слід відновити АРТ за тією ж схемою.

Запідозрити СВІС слід у разі виникнення симптомів або ознак запального процесу після нещодавнього початку, відновлення АРТ або зміни схеми АРТ на активнішу, що зумовило підвищення кількості CD4-лімфоцитів та / або зниження ВН. Діагноз СВІС встановлюється за умови виключення наступних ситуацій:

- погіршення перебігу відомої інфекції внаслідок неадекватного лікування (1С);
- виникнення нових інфекцій, які не пов'язані із СВІС (наприклад, бактеріальний сепсис) (1С);
- реакція на медикаментозні препарати (1С).

Більшість випадків СВІС розвиваються в перші 4–8 тижнів від початку АРТ або зміни схеми АРТ на більш потужну. Водночас цей термін може мати суттєві відмінності: є повідомлення про виникнення СВІС у перші 3 дні лікування та через кілька років після початку АРТ.

Спостерігаються два основні варіанти СВІС:

- «парадоксальне погіршення»: АРТ починають на фоні лікування опортуністичної інфекції, і розвиток СВІС погіршує відповідь на лікування опортуністичної інфекції.

Спостерігається загострення або рецидив симптомів захворювання, що було діагностовано на фоні лікування або проліковано у минулому;

- «зняття маски»: якщо збудник або стан, що спричиняє запальну відповідь, попередньо діагностований не був, і АРТ починають на фоні клінічно стабільного стану пацієнта. Розвиток СВІС клінічно проявляється переходом в активну фазу латентних і раніше не діагностованих інфекцій.

В табл. 5 наведені інфекції та стани, що можуть бути проявами СВІС, їх збудники та терапевтична тактика.

Таблиця 5

Захворювання, що можуть бути проявами ЗСВІ, їх збудники та терапевтична тактика

Збудник	Інфекційний процес	Лікування
M. tuberculosis	<i>Особливості перебігу</i> У пацієнтів, що відповідають на лікування, може спостерігатися погіршення легеневої симптоматики або рентгенологічної картини ТБ, збільшення лімфатичних вузлів або менінгеальні симптоми; ТБ-ЗСВІ може проявитися гепатотоксичністю, яку складно диференціювати з медикаментозною гепатотоксичністю; ТБ з множинною та поширеною лікарською стійкістю підвищує ризик СВІС. <i>Форми</i> Пневмоніт, гострий респіраторний дистрес-синдром, лімфаденіт, гепатит, ураження ЦНС, ниркова недостатність	АРТ, антимікобактеріальна терапія, глюкокортикостероїди
Цитомегаловірус (ЦМВ)	<i>Особливості перебігу</i> Проявляється як ретиніт, вітреїт (запалення скловидного тіла ока) або увеїт; при ретиніті звичайно вражаються ділянки, попередньо ушкоджені ЦМВ; ЦМВ-СВІС ретиніт може зумовити швидко та стійку втрату зору. Період часу до розвитку СВІС може бути різним. В одному з досліджень середній проміжок часу до розвитку вітреїту на фоні імунної реконституції становив 20 тижнів від початку АРТ. <i>Форми</i> Ретиніт, вітреїт, помутніння у вигляді пластівців у склоподібному тілі, макулярний набряк, увеїт, вітреомакулярна дистрофія	АРТ; проти-ЦМВ терапія (якщо можливо за віком), глюкокортикостероїди, вітректомія
Cryptococcus neoformans	<i>Форми</i> Менінгіт, парези і паралічі, втрата слуху, абсцеси, медіастиніт, лімфаденіт	АРТ, азоли, глюкокортикостероїди
Віруси гепатитів В і С	<i>Особливості перебігу</i> Транзиторне підвищення трансаміназ може виникнути після початку АРТ з імунною реконституцією, це важко відрізнити від медикаментозної гепатотоксичності; звичайно порушення функції печінки є легким та зникає самостійно, водночас у разі початково наявного цирозу печінки може призвести до декомпенсації. <i>Форми</i> Гепатит	У тяжких випадках відміна АРТ. Інтерферон (якщо можливо за віком)

Збудник	Інфекційний процес	Лікування
Вірус простого герпесу (ВПГ)	<p><i>Особливості перебігу</i> Реактивація може відбуватися після початку АРТ; прояви подібні до проявів інфекції без СВІС; для деяких пацієнтів стають першим проявом ВПГ-інфекції.</p> <p><i>Форми</i> Хронічні герпетичні висипання (ерозії та виразки), енцефаліт</p>	АРТ, протигерпетичні препарати, глюкокортикостероїди
M. avium complex (МАК)	<p><i>Особливості перебігу</i> Може проявитися локалізованим лімфаденітом, ураженням легенів, системним запаленням, що не відрізняється від активного МАК; у пацієнтів з МАК-СВІС не спостерігається бактеріємія.</p> <p><i>Форми</i> Ураження шкіри, лімфаденіт, гранульома печінки</p>	АРТ, препарати, що мають активність проти МАК, НПЗП, глюкокортикостероїди
Парвовірус	<p><i>Форми</i> Енцефаліт</p>	Відміна АРТ
P. jiroveci	<p><i>Форми</i> Пневмоцистна пневмонія</p>	АРТ, препарати, що мають активність проти пневмоцисти, глюкокортикостероїди
Varicella zoster	<p><i>Особливості перебігу</i> Реактивація може відбуватися після початку АРТ.</p> <p><i>Форми</i> Прояви подібні до проявів інфекції без СВІС, загострення оперізувального лишая</p>	АРТ, препарати, що мають активність проти Varicella zoster, глюкокортикостероїди
JC-вірус	<p><i>Особливості перебігу</i> Прогресування клініки неврологічних уражень різних відділів мозку, що підтверджено даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) або комп'ютерної томографії (КТ) або виявленням JC-вірусу методом ПЛР у спинномозковій рідині</p> <p><i>Форми</i> Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)</p>	АРТ; роль глюкокортикостероїдів невідома
Вірус герпесу людини VIII типу (ВГЛ-VIII)	<p><i>Особливості перебігу</i> Проявляється погіршенням перебігу саркоми Капоші; зареєстровано летальні випадки після початку АРТ у пацієнтів з попередньо існуючою саркомою Капоші.</p> <p><i>Форми</i> Саркома Капоші — типові прояви на шкірі або слизовій ротоглотки, набряк слизової оболонки трахеї з обструкцією, ураження внутрішніх органів</p>	Відміна АРТ, глюкокортикостероїди
Неспецифічні дерматологічні ускладнення	<p><i>Особливості перебігу</i> Дерматологічні прояви можуть з'явитися або погіршитися при СВІС</p> <p><i>Форми</i> Фолікуліт, виразки слизової оболонки порожнини рота або генітальні виразки та ін.</p>	АРТ, симптоматичне лікування

Спеціалісти мають бути насторожені щодо можливості розвитку СВІС при відновленні кількості CD4-лімфоцитів після початку АРТ (1С);

Після початку АРТ пацієнтам з історією ЦМВ-ретиніту слід забезпечити моніторинг щодо можливого СВІС шляхом здійснення розширеного офтальмологічного обстеження:

- кожні 3 місяці протягом першого року після початку АРТ (1С);
- негайно при виникненні порушень зору (1С).

Пацієнтам з ко-інфекцією вірусного гепатиту В або С слід проводити визначення активності трансаміназ до початку АРТ та щомісяця протягом перших 6 місяців лікування. Будь-яке підвищення активності амінотрансфераз, що асоціюється з жовтяницею або підвищенням рівня білірубіну, або порушеннями білково-синтетичної функції печінки, вимагає оцінки та медичних втручань.

У разі підозри на СВІС слід негайно вжити заходів для встановлення діагнозу захворювання, яким проявляється СВІС, та призначення відповідного лікування.

У більшості пацієнтів відбувається зникнення проявів ЗСВІ під впливом етіотропного лікування. Додатково пацієнтам зі СВІС призначають симптоматичне лікування та надають психологічну підтримку. У тяжких випадках слід обміркувати призначення преднізолону у дозі 1–2 мг/кг або еквівалентної дози іншого препарату класу глюкокортикостероїдів на 1–2 тижні з подальшим поступовим зниженням дози (1С). Пацієнти, які отримують глюкокортикостероїди, підлягають ретельному моніторингу на предмет розвитку опортуністичних інфекцій, в тому числі — ЦМВ-ретиніту і ТБ (1С).

За винятком тяжких випадків, АРТ не слід переривати у пацієнтів зі СВІС (1С). У випадках, коли СВІС становить загрозу для життя пацієнта, переривання АРТ може зумовити поліпшення. Водночас, за винятком випадків тяжкого СВІС, АРТ не слід припиняти через ризик розвитку резистентності ВІЛ, прогресування ВІЛ-інфекції з проявами інших опортуністичних інфекцій та СНІД-індикаторних захворювань, повторної появи СВІС при поновленні АРТ.

СВІС не є ознакою неефективності АРТ та не є показанням до зміни схеми АРТ.

9.4. Дослідження лікарської резистентності

Для дослідження резистентності можуть використовуватися молекулярно-генетичні методи (генотипування, генотипова резистентність) або культуральні методи (культувація вірусу у присутності певних АРВ-препаратів, фенотипова резистентність). У зв'язку зі складністю та високою вартістю фенотипування частіше проводиться дослідження генотипу вірусу.

У країнах з високим рівнем доходів і тривалою історією АРТ тестування на лікарську резистентність ВІЛ перед початком АРТ вважається показаним для всіх АРВ-наївних дітей (1В). Для вирішення цієї задачі визначення генотипової резистентності є кращим методом дослідження (1С) (3).

Дослідження резистентності технічно може бути виконано у випадку ВН \geq 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл. Дослідження резистентності при ВН від 500 до 1 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл може бути невдалим або надати помилкові результати через недостатню кількість копій вірусу у досліджуваному зразку, а при ВН до 500 копій РНК ВІЛ в 1 мл є неможливим з використанням доступних на сьогодні тест-систем. Рекомендовано проводити дослідження резистентності ВІЛ після підтвердження вірусологічної невдачі лікування за умови повторного визначення ВН (стійкого ВН) та виключення сплесків.

Тестування на лікарську резистентність ВІЛ настійно рекомендується усім пацієнтам перед зміною схеми терапії у зв'язку з невдачею лікування (1А). У цьому випадку тестування проводять під час прийому АРВ-препаратів або протягом не більше ніж 4 тижнів після припинення їх прийому (1В), оскільки після відміни АРВ-препаратів і припинення їх селективного тиску на ВІЛ у вірусній популяції швидко починають домінувати віруси дикого типу, тоді як кількість мутантних вірусів знижується до невизначального рівня.

Тестування на фенотипову резистентність використовується (як правило, на додаток до генотипової резистентності) у пацієнтів з відомою або передбачуваною множинною лікар-

ською стійкістю, що зазвичай виникають після вірусологічної невдачі низки послідовних схем АРТ (2С).

Існуючі тести для дослідження лікарської резистентності не є достатньо чутливими, щоб повністю виключити наявність стійких до ліків вірусів. Навіть якщо кількість мутантних вірусів була настільки малою, що не визначалася стандартними методами дослідження резистентності, вони зберігаються у вірусній популяції і швидко починають домінувати при повторному призначенні неефективного АРВ-препарату, зумовлюючи неефективність лікування в цілому. Тому інтерпретація результатів дослідження резистентності ВІЛ повинна включати персональну історію АРТ та результати усіх попередніх тестів на резистентність, які проводилися пацієнтові протягом його нагляду і лікування («кумулятивний генотип») (1В).

Інтерпретація результатів дослідження резистентності ВІЛ є надзвичайно складною та вимагає залучення спеціаліста, який пройшов відповідне навчання.

9.5. Загальні питання переривання АРТ

Припинення АРТ може відбуватися у деяких ситуаціях:

- при тяжких токсичних ефектах;
- при гострих захворюваннях або планових операціях, що виключають можливість перорального прийому рідини;
- за умови відсутності доступу до ліків.

Короткострокові перерви АРТ у дітей найчастіше обумовлені гострими захворюваннями, які обмежують пероральний прийом ліків. Частіше це інфекційні захворювання, коли в результаті блювання і / або діареї не існує вибору, окрім як зупинити прийом усіх ліків.

Плановані короткострокові переривання терапії можуть знадобитися в разі необхідності планової операції, однак, коли це можливо, пацієнт повинен продовжити регулярно приймати АРВ-препарати з мінімальним споживанням рідини. Якщо відомо, що обмеження прийому рідини / препаратів внутрішньо буде тривалий час, прийом всіх АРВ-препаратів повинен бути припинений одночасно, якщо ліки мають однакові періоди напіввиведення. У разі виникнення тяжких або загрожуючих життю токсичних ефектів АРТ, всі препарати повинні бути негайно припинені.

Припинення прийому АРВ-препаратів з різними періодами напіввиведення може призвести до «функціональної монотерапії» препаратом з довгим періодом напіввиведення, до яких належать EFV та NVP, що виявляються у крові протягом 21 доби або довше після припинення прийому (183–186).

Оптимальний інтервал між зупинкою ННІЗТ та іншими АРВ-препаратами невідомий (186). У дорослих ведуться дослідження альтернативної стратегії планової заміни ННІЗТ на ІП за 4 тижні до запланованої перерви в АРТ. Такий підхід у дітей поки не розглядається (187–189).

Дослідження результатів незапланованих або nereкомендованих перерв в лікуванні у дітей та підлітків показують, що у більшість пацієнтів це призводить до зниження імунологічної функції (179, 180). У рандомізованих контрольованих дослідженнях у дорослих доведено, що структуровані перерви у лікуванні асоціюються із значним підвищенням захворюваності та смертності, в порівнянні з безперервною АРТ (181). Дані про наслідки структурованих (планових) перерв в АРТ у немовлят, дітей і підлітків є дуже обмеженими (182), їх вивчення триває.

9.6. Токсичність АРВ-препаратів

Антиретровірусні препарати можуть спричиняти широкий спектр побічних ефектів — від легкої нестерпності, що зникає самостійно, до загрозливих для життя станів (Додаток 6). Іноді буває важко відрізнити ускладнення ВІЛ-інфекції від побічних проявів АРВ-препаратів.

Крім того, ознаки токсичності можуть бути обумовлені інтеркурентною інфекцією або реакцією на інший (не АРВ) препарат; наприклад, у дітей, які отримують протитуберкульозне лікування, можлива гепатотоксична дія ізоніазиду, а прийом ТМП/СМК нерідко супроводжується появою висипки. Клінічні прояви, не пов'язані з медикаментозним лікуванням, і побічні ефекти інших (не АРВ) препаратів не потребують перегляду схеми АРТ.

Даних про побічну дію АРВ-препаратів у дітей менше, ніж у дорослих, проте у дітей описані усі побічні ефекти, що спостерігалися у дорослих (190). Одні прояви у дітей зустрічаються рідше, ніж у дорослих (наприклад, гепатотоксична дія NVP), а інші, навпаки, у дітей зустрічаються частіше (наприклад, висипка, спричинена EFV, або порушення мінералізації кісток при прийомі TDF).

Побічні ефекти АРВ-препаратів бувають негайними (виникають відразу після початку прийому АРВ-препарату), ранніми (розвиваються у перші дні або тижні лікування) і віддаленими (з'являються через кілька місяців або навіть років після початку прийому АРВ-препарату). Побічні ефекти бувають різної тяжкості — від легких до тяжких і загрозливих для життя, вони можуть бути властиві як одному препарату, так і цілому класу АРВ-препаратів.

9.6.1. Окремі види побічних реакцій у дітей

Найчастіші побічні ефекти АРВ-препаратів у дітей:

- ураження системи крові та кровотворних органів: частіше за інші АРВ-препарати, пригнічує кровотворення (анемія, нейтропенія і, рідше, тромбоцитопенія) AZT;
- токсичний вплив на мітохондрії зумовлений, в першу чергу, препаратами групи НІЗТ: лактатацидоз, гепатотоксичність, панкреатит і периферична нейропатія — основні прояви мітохондріальної токсичності; найсильніший токсичний ефект властивий d4T і ddI, менш сильний — ZDV, найменша токсичність щодо мітохондрій властива 3TC і ABC;
- ліподистрофію та інші метаболічні порушення, в першу чергу викликають d4T та препарати групи ІІ, меншою мірою — інші НІЗТ; прояви включають перерозподіл жирової клітковини і зміни зовнішнього вигляду, гіперліпідемію, гіперглікемію, інсуліно-резистентність, цукровий діабет, остеопенію, остеопороз і остеонекроз;
- алергічні реакції, що включають висипання і реакції гіперчутливості, частіше викликають ННІЗТ (NVP частіше, ніж EFV), а також деякі НІЗТ, зокрема, ABC;
- NVP може проявляти гепатотоксичну дію, що становить загрозу для життя пацієнта; при дисфункції печінки внаслідок будь-якої причини у дитини, яка отримує NVP, слід ретельно оцінювати можливість його подальшого прийому.

9.6.2. Моніторинг та тактика ведення при побічних реакціях

Побічні реакції АРВ-препаратів необхідно відслідковувати щоразу при огляді дитини, спілкуванні з особами, які доглядають за дитиною, та за допомогою лабораторних маркерів. Незалежно від тяжкості, побічні реакції можуть негативно вплинути на прихильність до АРТ.

Для боротьби з побічними ефектами рекомендується вживати випереджувальний підхід. З дитиною, її батьками або особами, які доглядають за дитиною, перед початком АРТ і на ранніх етапах лікування необхідно обговорити всі можливі побічні ефекти, які можуть виникнути при прийомі призначених АРВ-препаратів. За розвитку будь-яких, навіть мінімальних побічних ефектів, необхідно надати медичну допомогу дитині, психологічну підтримку дитині та її батькам, також необхідно дати рекомендації щодо оптимізації режиму АРТ. Це збільшить шанси на те, що режим лікування буде дотримуватися в подальшому. (див. розділ IV, 4).

Чимало побічних ефектів носять тимчасовий характер і зникають самостійно, незважаючи на подальший прийом АРВ-препаратів.

Дитина старшого віку, її батьки (особи, які доглядають за дитиною) повинні бути ознайомлені з ознаками, що свідчать про серйозну проблему та потребують негайного звернення до лікаря. Це особливо важливо у випадках розвитку побічних ефектів, що станов-

лять загрозу для життя пацієнта, у тому числі, зумовлені прийомом NVP та ABC. Синдром Стівенса-Джонсона, лікарський гепатит, лактацидоз, панкреатит і реакції гіперчутливості на ABC — ситуації, що пов'язані з найбільшим ризиком щодо стрімкого погіршення стану здоров'я дитини. Середньотяжкі та тяжкі побічні ефекти можуть вимагати заміни одного препарату на інший з того ж класу, але з іншим профілем токсичності, або препаратом другого класу. Проте такі побічні дії не вимагають скасування всіх АРВ-препаратів.

Лише побічні ефекти та стани, загрозливі для життя, вимагають відміни всіх АРВ-препаратів і призначення патогенетичного / симптоматичного лікування доти, доки не стабілізується стан пацієнта і не зникнуть всі симптоми. Період напіввиведення ННІЗТ довший, ніж період напіввиведення НІЗТ, тому якщо одночасно відмінити всі АРВ-препарати, що входять до схеми АРТ, у крові в субтерапевтичній концентрації збережеться препарат групи ННІЗТ, що може швидко призвести до розвитку у ВІЛ мутацій стійкості до нього. Тим не менш, при виникненні у дитини побічних ефектів, що становлять загрозу для життя, всі АРВ-препарати відмінюють одночасно доти, доки стан пацієнта не стабілізується.

У ході медичного нагляду дитини, яка отримує АРТ, можна виявити побічні ефекти, що не загрожують життю і виникають через місяці або роки після початку терапії — наприклад, ліподістрофію. У цих випадках рекомендується направити пацієнта до медичної установи більш високого рівня або звернутися за консультацією до спеціаліста з ВІЛ-інфекції.

Тактика при виникненні побічних ефектів АРВ-препаратів включає наступні кроки:

- оцінити стан дитини та встановити тяжкість побічної реакції;
- з'ясувати, які ще препарати приймає пацієнт; проаналізувати одним чи кількома АРВ-препаратами викликана побічна реакція, а також який з медикаментів відіграв провідну роль у формуванні токсичної дії;
- виключити інші захворювання, наприклад, вірусний гепатит у дитини, у якої на тлі АРТ виникла жовтяниця; АРВ-препарати не можуть бути єдиною причиною всіх проблем, що виникають у процесі лікування;
- діяти відповідно до тяжкості побічного ефекту (табл. 6).

Таблиця 6

Тактика ведення побічних ефектів АРВ-препаратів

Тяжкість стану	Тактика ведення
Тяжкі реакції, що становлять загрозу для життя	Негайно скасувати прийом всіх АРВ-препаратів. Призначити симптоматичну і підтримуючу терапію. Після стабілізації стану пацієнта знову почати АРТ, але переглянути схему АРТ. Препарат, що викликав побічну реакцію, виключається зі схеми АРТ.
Тяжкі реакції	Замінити препарат, що викликав побічний ефект. АРТ не переривати.
Реакції середньої тяжкості	Бажано продовжувати АРТ за тією ж схемою якомога довше. Призначити симптоматичну терапію. Якщо стан пацієнта на тлі симптоматичної терапії не покращується, можна замінити один препарат. Ще раз роз'ясніть батькам (особам, які доглядають за дитиною) важливість прихильності до АРТ, незважаючи на побічну реакцію.
Легкі реакції	Заспокоїти батьків і дитину, пояснивши їм, що побічна реакція хоч і неприємна, але не вимагає заміни терапії. Забезпечити консультативну допомогу та підтримку для пом'якшення ситуації. Ще раз роз'яснити важливість прихильності до АРТ, незважаючи на побічну реакцію.

10. Паліативна допомога і припинення АРТ

Перебіг ВІЛ-інфекції, тривалість та якість життя дитини цілком залежать від доступу до АРТ та її ефективності. Проте ВІЛ-інфекція залишається невиліковною хворобою з високою ймовірністю розвитку некурабельної патології та смерті до досягнення зрілого віку.

Із точки зору особливостей перебігу ВІЛ-інфекції, паліативна допомога розглядається, як складова загальної допомоги хворому, із моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. Враховуючи, що майже половина ВІЛ-інфікованих дітей в Україні — сироти, а третина дітей мешкає у кризових родин, питання паліативної допомоги набирає особливої гостроти.

Припинення АРТ у ВІЛ-інфікованої дитини є відповідальним кроком, завжди вирішується індивідуально з урахуванням усіх обставин її життя. Якщо приймається рішення припинити АРТ, діти, як і раніше, потребують профілактики опортуністичних інфекцій, симптоматичної терапії та знеболення. Біль — основна причина дискомфорту і погіршення якості життя ВІЛ-інфікованих дітей. У багатьох випадках можливо запобігти, усунути або полегшити біль, використовуючи звичайні ліки. Немедикаментозні методи теж допомагають у боротьбі з болем. За можливості слід намагатися передбачати і запобігати появі болю.

У термінальній стадії хвороби інтенсивність симптомів, що потребує паліативної допомоги, може зростати. Дитині може знадобитися безліч препаратів для усунення різних симптомів. Підготовка до догляду за вмираючою дитиною і надання допомоги її родині — тривалий процес, що вимагає спільних зусиль медичних спеціалістів і працівників інших служб. Для ефективного довготривалого планування допомоги необхідним є завчасне залучення батьків, активне спілкування з ними, безперервна підтримка сім'ї, участь громадських організацій, що надають підтримку, дієва інфраструктура охорони здоров'я, доступ до необхідних ліків і матеріалів. Дітей в термінальному стані часто госпіталізують до лікарні, що не завжди відповідає їх потребам. Сім'я дитини, яка знаходиться в термінальній стадії ВІЛ-інфекції, повинна брати участь у виборі місця, де їй будуть надавати допомогу, і де вона помре.

10.1. Основні принципи паліативної допомоги у дітей

Паліативна допомога (від франц. *palliatif* та від лат. *pallium* — покривало, плащ) — активна загальна допомога хворому, система догляду і підтримки, метою яких є полегшення соматичного та психічного стану хворої дитини, а також підтримки соціального та духовного потенціалу, забезпечення якості життя. Цей підхід дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів та їх сімей, які зіткнулися з проблемами загрозливого для життя захворювання, запобігти та полегшити страждання завдяки ранньому виявленню, ретельній оцінці і лікуванню болю та інших фізичних симптомів, а також наданню психосоціальної і духовної підтримки пацієнту і його близьким.

Основні принципи педіатричної паліативної допомоги (за визначенням ВООЗ):

- паліативна допомога є активною загальною опікою над тілом, розумом та душею дитини та передбачає допомогу членам родини, в якій вона виховується;
- паліативна допомога розпочинається від моменту встановлення діагнозу хронічного захворювання, включає оцінку стану дитини та зменшує фізичні, психологічні, соціальні навантаження на дитячий організм;
- паліативна допомога передбачає міжпрофесійний підхід, здійснюється мультидисциплінарною командою із активним залученням родини та громади;
- паліативна допомога надається в лікувальних закладах, вдома, у місцевих медичних пунктах і дитячих будинках.

Із поняттям «паліативна допомога» тісно пов'язане поняття «хоспіс» (від лат. *Hospes* — іноземець, гість) — заклад, у якому однією із форм допомоги є паліативна допомога. Основна мета хоспісу — створення умов, за яких біль, страх, приреченість, що зумовлені хворобою, не принижували б особистість людини, і навпаки, дозволили б зберегти відчуття любові, та в кінцевому рахунку, спокійно і гідно піти в інший світ.

Форми і методи паліативної допомоги, які зазвичай використовуються в хоспісах:

- підтримка у пацієнта бажання жити;
- погляд на смерть, як природній процес, яким закінчується життя;
- допомога пацієнту не прискорює смерть, але і не відтягує її настання;
- пацієнту забезпечується:
- зменшення болю та пом'якшення проявів інших симптомів, що негативно впливають на якість життя;
- психологічна і духовна підтримка;
- пропонуються заходи, що надають можливість якнайдовше вести активне життя аж до настання смерті;
- родині хворого надається допомога під час хвороби та після настання смерті.

Організм дитини є динамічною системою, якій притаманні постійний фізичний і розумовий розвиток. Цю особливість слід враховувати для створення всеохоплюючої системи супроводу дітей із невиліковними смертельними хворобами. Методи організації паліативної допомоги повинні передбачати потреби дитини в різних видах допомоги, залежно від віку, можливості дитини спілкуватися, особливо щодо питань хвороби і смерті, особливості фармакокінетики і фармакодинаміки знеболювальних препаратів в різних вікових категоріях, оптимальний підбір лікарських засобів (форма введення та смакові властивості препаратів), умови перебування дитини (дома, в інтернаті тощо).

10.2. Оцінка та контроль болю

При наданні допомоги ВІЛ-інфікованій дитині необхідно вміти запобігати болю, виявляти і контролювати його.

Запобігання болю передбачає медикаментозне знеболення при проведенні усіх інвазивних втручань (у тому числі місцеве знеболення при заборі крові), зменшення числа внутрішньом'язових ін'єкцій та інших лікувальних і діагностичних процедур, що супроводжуються болем.

Існує багато причин болю у хворої дитини, наприклад, стоматит або виразки в порожнині рота, артралгії, головний біль, біль у животі. Необхідно вміти розпізнавати біль у дитини й полегшити його. Оскільки маленькі діти не можуть поскаржитися, необхідно навчити батьків впізнавати ознаки болю. Нетривалий біль виявляється плачем і страждальним виразом обличчя. Ознаки постійного (тривалого) болю — це дратівливість, небажання рухатися, відсутність інтересу до всього, зниження уваги, проблеми зі сном, зміни в рухах, неспокій, почастишання дихання або серцебиття. При оцінці стану дитини слід відрізнити дратливість як результат тривалого болю, що потребує лікування, та дратливість, яка не зумовлена болем (втома, бажання спати та ін.), що не потребує лікування.

Більш старші діти можуть визначити ступінь болю за кількістю пальців руки або за Шкалою оцінювання болю (рис. 2), де зображені різні обличчя (усміхнені або похмурі).

Рис. 2. Шкала оцінювання болю

Існує низка методів полегшення болю без використання лікарських препаратів, про які необхідно повідомити батьків, наприклад, активне відвернення уваги з урахуванням віку дитини. Дітей більш старшого віку можна відволікти грою, цікавою історією або розмовою, музикою або піснею. Маленьку дитину можна поносити на руках. Для дітей будь-якого віку можна використовувати подразники, які відволікають увагу, такі як погладжування, похитування, масаж, зігрівання.

При лікуванні хронічного або сильного болю необхідне медикаментозне знеболення. Існує три етапи (рівні) процесу знеболення.

- *Перший етап.* Якщо у дитини уперше виявлений біль і вона не вживала ніяких ліків, розпочинають з призначення препаратів 1-го ряду: парацетамол або ібупрофен. При

виборі препарату також враховують, чи потрібний протизапальний ефект і чи є протипоказання до їх застосування. Ібупрофен особливо ефективний при болю в кістках. Призначення аспірину дітям протипоказано.

- *Другий етап.* Якщо біль триває або за повторною оцінкою посилюється від слабкого до помірного, то до знеболювального препарату, що застосовувався на 1-му етапі (парацетамол або ібупрофен), додають кодеїн.
- *Третій етап.* Якщо біль триває або за наступною оцінкою посилюється, використовують одночасно знеболювальний препарат 1-го етапу і морфін для застосування внутрішньо. Не можна поєднувати морфін з кодеїном. Потреба у третьому етапі знеболення, як правило, виникає у пацієнтів, хвороба яких наближується до термінальної стадії, які потребують паліативної допомоги.

10.3. Забезпечення харчування, рідини та симптоматична терапія як компоненти паліативної терапії

Відмова від їжі хворої дитини дратує і пригнічує батьків або осіб, які забезпечують догляд. Важливо пам'ятати, що тяжко хвору дитину не слід примушувати їсти; необхідним є забезпечення її доброго настрою, спокою та позбавлення неприємних відчуттів за будь-яких обставин, в тому числі тих, що пов'язані з прийомом їжі. В термінальній стадії необхідно забезпечувати потребу (хоча б мінімальну) тяжко хворої дитини у рідині, а також підтримувати вологість слизових оболонок та рогівки очей.

Нудота і блювання — часті симптоми у тяжко хворих ВІЛ-інфікованих дітей. Вони є додатковим чинником погіршення стану та впливають на настрій і самопочуття дитини. В контексті паліативної допомоги для подолання зазначених симптомів доцільно використовувати як медикаментозну терапію (табл. 7), так і засоби нетрадиційної, народної медицини. За необхідності здійснюється додаткове забезпечення рідиною (коли можливо — ентерально, коли неможливо — внутрішньовенно).

Таблиця 7

Причини розвитку і засоби усунення нудоти і блювання при паліативному лікуванні

Причина нудоти і блювання	Лікування
Підвищення внутрішньочерепного тиску	Ондасетрону гідрохлорид (Зофран) Дексаметазон
Побічна дія препаратів, біохімічні порушення	Метоклопрамід Ондасетрону гідрохлорид
Подразнення шлунково-кишкового тракту	Метоклопрамід Ондасетрону гідрохлорид

Неврологічні порушення частіше проявляються судомою та порушенням настрою дитини. Батьків необхідно навчити основним заходам для припинення нападів, для чого вдома створюється запас відповідних препаратів. Поява тривоги, відчуття жаху, пригнічений настрій потребують корекції психотропними засобами. Дитина повинна, доки вона в змозі, продовжити навчання, заняття улюбленими справами.

Важливим компонентом паліативної терапії є догляд за шкірою, запобігання пролежням. Для полегшення болю та зменшення свербіжів при ураженні шкіри у дітей необхідно: регулярно очищувати уражені ділянки від кірочок і накладати на вологі місця пов'язки або залишати їх відкритими, обробивши розчином антисептиків; коротко стригти нігті дитини і утримувати їх у чистоті, щоб усунути ризик потрапляння інфекції в розчесані місця. Якщо сон дитини порушений через свербіж, необхідно призначити антигістамінний засіб, іноді допомагають креми на масляній основі та короткий курс глюкокортикостероїдної мазі (низької концентрації).

10.4. Психологічні аспекти паліативної терапії

Завданнями паліативної допомоги є: підготовки батьків до майбутньої смерті дитини, з метою послаблення наслідків втрати, зменшення травми втрати та прийняття її зрештою; підготовка дитини до смерті; підтримка родини, яка втратила дитину.

Розмова з батьками та дитиною про смерть потребує спеціальної підготовки особи, яка проводитиме бесіду(и). Необхідно враховувати культурні та релігійні особливості сім'ї, розуміння дитиною таких понять, як життя, хвороба, смерть, життя після смерті. Використання у бесідах з дитиною ігор, спектаклів, картинок, казок на тему життя і смерті може її заспокоїти, створити умови комфортного морального оточення, стане проявом поваги до дитячої особистості.

Слід зважати на те, що більшість родин, в яких виховуються ВІЛ-інфіковані діти, — неповні. В окремих родин діти виховуються лише бабусями. Залишати на самоті людину після втрати близької людини, особливо дитини, не варто і небезпечно. Створення груп взаємодопомоги, психологічна підтримка — умови адаптації родичів і поступового послаблення зв'язку з дитиною.

V. МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ТА ІНШИХ ІНФЕКЦІЯХ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ

1. Туберкульоз

1.1. Характеристика епідемічної ситуації

Туберкульоз (ТБ) становить серйозну загрозу для здоров'я ВІЛ-інфікованих дітей, у яких підвищена сприйнятливість до інфікування *Mycobacterium tuberculosis*, збільшений ризик швидкого прогресування інфекції та розвитку активного ТБ. Ко-інфекцію ТБ/ВІЛ-інфекцію діагностують у разі захворювання на ТБ ВІЛ-інфікованої особи або виявлення ВІЛ-інфекції у хворого на ТБ, або коли під час проходження профілактичного або діагностичного обстеження у пацієнта виявляють обидві інфекції одночасно (191).

Україна належить до країн з високим показником захворюваності на туберкульоз: щорік вперше реєструється до 40 000 хворих на ТБ та 10 000 вмирає від ТБ; на сьогодні 500 000 осіб знаходиться на диспансерному обліку з приводу ТБ, з них 90 000 — з відкритою формою. В той же час в Україні виліковуються лише 50% хворих на ТБ, лише кожен другий виходить з хвороби здоровою людиною (192).

За даними статистики, у 2011 році 3,13 % ВІЛ-інфікованих дітей в Україні мають ко-інфекцію ТБ, що у 268 разів перевищує відповідний показник для загальної популяції дитячого населення. Високі показники захворюваності на ТБ серед ВІЛ-інфікованих дітей відображають актуальність проблеми цих ко-інфекцій та потребують відповідного забезпечення дітей ефективним медичним супроводом.

1.2. Шляхи передачі туберкульозу

Туберкульоз — це інфекційне захворювання, що викликається *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) і характеризується утворенням специфічних гранулом в різних органах та тканинах (специфічне туберкульозне запалення) в поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що зумовлена формою, стадією, локалізацією та поширеністю процесу. Крім *Mycobacterium tuberculosis* (основна причина ТБ в людини), захворювання може викликатись й іншими представниками роду мікобактерій: *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium microti*. Людина є єдиним природним резервуаром *Mycobacterium tuberculosis* тоді як як *Mycobacterium bovis*, який може викликати ТБ в людини, є збудником бичачого ТБ (194).

Основне джерело ТБ для дітей — дорослі бактеріоносії, частіше члени родини. Найбільший ризик становлять МБТ-позитивні дорослі з легеневим ТБ та ТБ верхніх дихальних шляхів. Контагіозність дорослої людини залежить від наявності в харкотинні МБТ, частоти кашлю, кількості харкотиння, ефективності протитуберкульозної терапії. Загалом при ефективній терапії інфекційний період триває 2–4 тижні від початку лікування.

Діти, хворі на ТБ, мають низьку контагіозність для інших дітей, оскільки у них зазвичай низька концентрація збудника в мокротинні, висока в'язкість, невелика кількість харкотиння, схильність до його заковтування, менша частота і тривалість кашлю (194).

Крім безумовно патогенних для людини МБТ, певну роль у виникненні захворювань, що за клінічним перебігом нагадують ТБ, відіграють умовно-патогенні атипові мікобактерії *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.chelonae*, *M.genavense*, *M.gordonae*, *M.kansasii*, *M.marinum*, *M.scrofulaceum*, *M.xenopi* та інші. Вони спричиняють мікобактеріози, які на окремих територіях становлять 3% захворювань, зумовлених мікобактеріями, головним чином позалегеневої локалізації (195). Проте виявлення кислотостійких бактерій (КСБ) у хворих на ВІЛ-інфекцію у більшості випадків свідчить про наявність ТБ, навіть у регіонах з високим розповсюдженням атипових мікобактеріозів.

Передача збудника ТБ відбувається аерогенним шляхом, ентєральнo, через ушкоджену шкіру, слизові оболонки, проте шкіра, шлунково-кишковий тракт, слизові оболонки мають обмежене значення у дітей в порівнянні з респіраторним трактом. Від матері до дитини інфекція може передаватись трансплацентарно, шляхом інтранатальної аспірації інфікованої амніотичної рідини (вертикальний шлях), аерогенно після народження, коли мати МБТ (+) (горизонтальний шлях). Ризик зараження дитини є найвищим у випадках, коли мати дитини — МБТ (+) хвора на ТБ.

1.3. Клініка та діагностика туберкульозу

У більшості ВІЛ-негативних дітей зараження МБТ не призводить до розвитку хвороби. У дитини розвивається латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ), єдиним проявом якої є позитивний шкірний тест з туберкуліном. Інкубаційний період (час від інфікування до появи позитивних шкірних тестів) становить від 2 до 10 тижнів. Серед факторів трансформації ЛТБІ в активний туберкульоз найбільше значення має послаблення імунітету, що спостерігається при хіміотерапії, терапії стероїдами, розладах харчування та виснаженні. Стосовно впливу ВІЛ на активацію ЛТБІ слід відзначити, що по мірі прогресування ВІЛ-інфекції зменшується кількість CD4-лімфоцитів, слабкішою стає їх функція, знижується здатність імунної системи стримувати ріст і розповсюдження МБТ і ВІЛ (196). Загалом вплив ВІЛ на ТБ визначається наступними змінами у клінічній картині: малобацилярний, дисимінований, генералізований. Упродовж всього періоду ВІЛ-інфекції залишається дуже високий ризик зараження ТБ, реінфекції/суперінфекції, реактивації хвороби, незважаючи на АРТ (194).

Активний ТБ у дітей може розвинутиь як у результаті активації ЛТБІ, так і одразу після інфікування. Найбільший ризик розвитку ТБ як хвороби спостерігається в перші 2 роки від моменту зараження, частіше в період від 1 місяця до 1 року. Розвиток активного ТБ після інфікування характерний для дітей до 4 років і підлітків старше 15 років. Діти у віці від 5 до 15 років — «відносно резистентні» до розвитку активного ТБ, але звичайно мають ризик стати інфікованими (196).

Дослідження, проведені у дорослого населення, свідчать, що ймовірність розвитку активного ТБ після контакту з хворим на ТБ підвищується:

- у хворих на СНІД у 170 разів;
- у ВІЛ-інфікованих у 113 разів;
- упродовж 2 років після контакту у 15 разів;
- у випадках раніше перенесеного ТБ, хворих на діабет, злякисні новоутворення у 3–16 разів.

Активний ТБ також впливає на перебіг ВІЛ-інфекції у дитини: сприяє реплікації ВІЛ та зростанню ВН, зменшує рівень CD4-лімфоцитів, підвищує ризик летальності. На тлі нелікованого активного ТБ ВН може зростати у 5–160 разів, в той час як, наприклад, пневмококова пневмонія підвищує ВН лише у 3–5 разів. При дослідженні матеріалів бронхіально-альвеолярного лаважу також встановлено високе місцеве ВН, вище, ніж у крові (194).

Існують різні клінічні форми ТБ, клінічна класифікація ТБ наведена у Додатку 12. Туберкульоз легень — процес локалізований у легеневій паренхімі. Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів або ексудативний плеврит без рентгенологічних відхилень в легенях реєструється як випадок позалегеневого ТБ. Якщо у пацієнта визначають легеневий та позалегеневий ТБ, випадок захворювання реєструють як ТБ легень. Позалегеневий туберку-

льоз — це ураження МБТ інших органів, окрім легень, включаючи плевру, внутрішньогрудні, черевні та периферичні лімфатичні вузли, органи сечостатевої системи, шкіру, суглоби, кістки, мозкові оболонки, органи черевної порожнини. Якщо до туберкульозного процесу залучено декілька органів, діагноз позалегенового ТБ виставляють за органом або системою, де туберкульозний процес більш розповсюджений (197).

Своєчасна діагностика ТБ є важливим спільним завданням фтизіатрів і лікарів багатьох інших спеціальностей. Грамотне використання сучасних діагностичних можливостей в умовах загальної цілком виправданої фтизіатричної сторожкості сприятиме скороченню випадків гіпердіагностики ТБ і можливих ятрогенних наслідків невиправданої протитуберкульозної терапії (198). Порядок обстеження на ТБ визначається Наказом МОЗ України від 24.05.06 № 318 «Про затвердження Протоколу по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні». Відповідно до зазначеного документа виявлення хворих на активні форми ТБ слід здійснювати за зверненням у лікувально-профілактичні заклади за методом мікроскопії мазка, рентгенофлюорографії, шляхом проведення туберкулінодіагностики серед груп ризику у дітей, скринінгової флюорографії або мікроскопії мазка серед груп ризику у дорослих, а також використання інших лабораторних та інструментальних методів дослідження (200).

Діагностика ТБ у дітей з ВІЛ-інфекцією є особливо складною та у повному обсязі нормативно не врегульованою. Такі клінічні ознаки, як інтоксикація, лихоманка, лімфаденопатія, кашель більше 3 тижнів, затримка фізичного розвитку, виснаження, гепатолієнальний синдром можуть бути ознакою як прогресування ВІЛ-інфекції, так і розвитку ТБ. Негативний шкірний тест з туберкуліном не виключає ТБ у дитини (200). Враховуючи, що батьки ВІЛ-інфікованої дитини у більшості випадків також ВІЛ-інфіковані, вони мають більший ризик інфікування МБТ, розвитку активного ТБ, зараження внаслідок домашнього контакту, а за умови прогресування ВІЛ, більшу ймовірність нерегулярного медичного нагляду дитини. Саме тому у всіх ВІЛ-інфікованих немовлят і дітей при кожному візиті до медичної установи слід ретельно оцінювати ризик контакту з хворими на ТБ, які можуть бути потенційним джерелом інфекції. При виявленні контактів важливо з'ясувати наявність або відсутність відомостей щодо хіміорезистентності МБТ у потенційного джерела інфекції. Відсутність даних про контакт не виключає інфікування МБТ.

Інтерпретація усіх результатів обстеження ВІЛ-інфікованої дитини на ТБ, отриманих під час діагностичного пошуку, повинна проводитись з урахуванням впливу ВІЛ-асоційованого імунодефіциту на розвиток та прояви ТБ. Дані автопсії свідчать, що серед хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ — висока частота екстрапульмонарного та генералізованого ТБ із поліорганными ураженнями, що не були виявленні за життя (201).

Прогресування ВІЛ-інфекції, розвиток імунодефіциту призводять до порушення класичної імунологічної відповіді, яка має місце при ТБ в імунокомпетентних осіб та лежить в основі типових рентгенологічних, морфологічних та клінічних проявів хвороби. Відсутність типових рентгенологічних змін, гістологічних змін та клініка поліорганных уражень у ВІЛ-інфікованої дитини не виключає ТБ.

Первинна діагностика (виявлення) ТБ легень проводиться за зверненням в заклади загальнолікарняної мережі та передбачає використання обов'язкових та додаткових методів (202).

Обов'язкові методи обстеження здійснюються у три етапи:

- збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження;
- рентгенологічне дослідження органів грудної клітки в оглядовій та боковій проекціях із томографією уражених частин (за необхідності);
- триразове дослідження мокротиння або взятого натще вмісту шлунка на КСБ та триразовий аналіз харкотиння або взятого натще шлункового вмісту методом посіву на середовищі Левенштейна-Йенсена; за умови позитивного бактеріологічного дослідження — тест на чутливість до протитуберкульозних препаратів.

Додаткові методи обстеження включають: КТ органів грудної клітки; фібробронхоскопію із забором промивних вод для мікроскопічного та культурального дослідження; трансторакальну або транс бронхіальну, або пункційну, або відкриту біопсію легень, біопсію збільшених лімфовузлів; торакоскопію з біопсією плеври та забором ексудату для мікроскопічного та

культурального дослідження; прискорені культуральні методи виявлення МБТ (ВАСТЕК); молекулярно-генетичні лабораторні методи (ПЛР, GeneXpert®); туберкулінодіагностику (проба Манту); серологічні проби на ТБ; спробну протитуберкульозну хіміотерапію.

Загальний алгоритм первинної діагностики позалегенового ТБ будь-якої локалізації додатково повинен включати наступні обстеження: магнітно-резонансну томографію, радіонуклідні методи, ультразвукове дослідження, бактеріоскопію забарвленого за Цилем-Нільсеном мазка/відбитка біопсійного матеріалу на КСБ, культуральні методи із застосуванням спеціальних середовищ для виділення МБТ із усіх біологічних рідин хворої людини, морфологічні та інші.

Первинна діагностика позалегенового ТБ відбувається в центрах профілактики та боротьби зі СНІДом та установах загальної медичної мережі за консультативної допомоги фтизіатрів або закладах протитуберкульозної служби за направленням центрів СНІД або установ загальної медичної мережі. Встановлення остаточного клінічного діагнозу (реєстрація випадку), призначення лікування та його проведення відбуваються в протитуберкульозних диспансерах. Лікування хворих на ВІЛ-асоційований ТБ може проводитись також в центрах СНІДу у пацієнтів з позалегеновим ТБ без ураження легень (195).

Слід пам'ятати, що первинний ТБ у дітей має широкий спектр як легеневих, так і позалегенових проявів. У багатьох випадках, особливо у дітей молодшого віку, остаточний діагноз ТБ встановити вкрай тяжко, він може базуватись на сукупності симптомів, наявності контакту з хворим на ТБ членом сім'ї, позитивній туберкуліновій пробі, результатах рентгенограм органів грудної клітки. Встановлення діагнозу ТБ на підставі результатів пробної терапії у дітей є неприпустимим.

1.3.1. Характеристика окремих методів діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих дітей

1.3.1.1. Скарги

Скарги на втрату апетиту, затримку росту і вікової динаміки маси тіла, втомлюваність, стійку лихоманку, потіння вночі, тривалий кашель слід розглядати як підозрілі на ТБ легень ознаки. Підозрілими на екстрапульмонарний ТБ, окрім зазначених, слід вважати скарги на стійке збільшення лімфатичних вузлів, гепатолієнальний синдром та збільшення розмірів живота, часті рідкі випорожнення, стійкий сечовий синдром (лейкоцитурія, протеїнурія, циліндрурія), ознаки білково-енергетичної недостатності, голосний біль, ранішнє блювання, вогнищева неврологічна симптоматика. За наявності вказаних скарг, симптомів або контакту з хворим на ТБ дитину слід обстежити з метою виключення активного ТБ. Відповідне обстеження має включати рентгенологічне обстеження органів грудної клітки (КТ), бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вмісту шлунка, узятото натще 3 дні підряд та інших біологічних рідин залежно від наявних симптомів.

1.3.1.2. Анамнез

Ретельний анамнез захворювання має велике значення, оскільки ТБ характерний поступовий початок. Навіть при гострій маніфестації захворювання можна встановити, що за кілька попередніх тижнів (місяців) у пацієнта спостерігалась слабкість, пітливість, зниження апетиту, втрата маси тіла. Вкрай важливо проаналізувати усі контакти дитини з метою встановлення можливого джерела інфекції. Слід встановити соціальний статус хворого для визначення групи ризику.

1.3.1.3. Об'єктивне клінічне обстеження

У ВІЛ-інфікованих дітей не існує специфічних клінічних і фізикальних ознак ТБ. Діагноз ставиться за сукупністю ознак, на підставі тривалого нагляду та ретельного обстеження.

1.3.1.4. Туберкуліодіагностика

Туберкуліодіагностика — це метод визначення зміненої реактивності організму людини до туберкуліну, що настала внаслідок інфікування МБТ або вакцинації (ревакцинації) вакциною БЦЖ (203). Основу туберкуліодіагностики в Україні становить внутрішньошкірна проба з 2 ТО туберкуліну у стандартному розведенні (реакція Манту з 2 ТО).

Туберкулін — очищений білок, що виділено з МБТ. Людина, яка інфікована МБТ, чутлива до туберкуліну. Після внутрішньошкірного введення туберкуліну в інфікованої людини через 24–48 годин з'являється папула. Вимірювання папули проводиться через 72 години прозорою лінійкою, реєструється поперечний до осі руки розмір папули. Порядок проведення туберкуліодіагностики є спільним для усіх дітей та визначається положенням про організацію і проведення профілактичних щеплень та туберкуліодіагностики (73). Туберкуліодіагностика проводиться в поліклініках загальної лікарняної мережі або центрах профілактики та боротьби зі СНІДом (203).

Туберкулінові проби при масових обстеженнях ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, окрім діагностичного значення, використовуються з метою формування контингентів для хіміо-профілактики ТБ при визначенні інфікування МБТ.

Діагностичні цілі туберкуліодіагностики у дітей:

- раннє виявлення хворих на ТБ, осіб, інфікованих МБТ, осіб з підвищеним ризиком захворювання (вперше інфікованих, з гіперергічними та наростаючими реакціями на туберкулін);
- виявлення осіб, які підлягають вакцинації і ревакцинації проти ТБ;
- визначення інфікованості населення, як епідемічного показника.

Оцінка реакції Манту з 2 ТО:

- реакція негативна — повна відсутність інфільтрату або почервоніння, спостерігається слід від уколу 0–1 мм ;
- реакція сумнівна — присутня папула розміром 2–4 мм або почервоніння будь-якого розміру при відсутності папули;
- реакція позитивна — присутня папула 5 мм і більше;
- реакція гіперергічна — присутня папула 17 мм і більше, можлива везикуло-некротична реакція і/або лімфангіт, незалежно від розміру папули;
- реакція наростаюча — при збільшенні на 6мм і більше у порівнянні з попередньою або у разі збільшення реакції менше ніж на 6мм, але з утворенням інфільтрату 12мм і більше.

При оцінці туберкулінової проби слід враховувати наступне:

- до 10% імунокомпетентних дітей з активним ТБ мають негативну реакцію Манту, що вірогідно пов'язано з особливостями перебігу хвороби та імунним статусом дитини;
- серед дітей з міліарним ТБ реакція Манту негативна в 17%, а у дітей з ТБ легенів — 3%;
- достовірні статистичні дані щодо негативних внутрішньошкірних тестів у дітей з конфекцією ВІЛ/ТБ відсутні, однак більшість досліджень вказує на вищий відсоток хибно-негативних результатів при ВІЛ-інфекції;
- хвороби і стани, що призводять до вищої частоти хибно-негативних проб на туберкулін:
 - ВІЛ-інфекція;
 - дистрофія, недостатнє харчування;
 - тяжкі бактеріальні інфекції, в тому числі ТБ;
 - вірусні інфекції — кір, вітряна віспа, інфекційний мононуклеоз;
 - стан після введення протівірусної вакцини, наприклад, проти кору;
 - злоякісні новоутворення;
 - лікування імунодепресантами;
- проведення проби в інкубаційний період ТБ (2–10 тижнів від моменту зараження МБТ);
- оцінка позитивного результату реакції Манту потребує урахування щеплення дитини вакциною БЦЖ, однак інтенсивність реакції, як правило, слабша, ніж після інфікування МБТ, і слабшає з часом;
- віраж туберкулінових проб — збільшення інтенсивності реакції Манту, яке не пов'язане з БЦЖ вакцинацією, свідчить про виявлення вперше інфікованої особи;

- від'ємна реакція Манту не виключає ТБ і не дозволяє прийняти рішення про відсутність ТБ у цього пацієнта.

Результати туберкулінової проби не вказують на присутність чи відсутність захворювання на ТБ, а свідчать лише про присутність чи відсутність МБТ в організмі. Повторне проведення туберкулінодіагностики особам із позитивним внутрішньошкірним тестом потребує обґрунтування та відповідної нормативної регламентації. Чутливість внутрішньошкірного тесту з туберкуліном серед ВІЛ-інфікованих дітей не перевищує 50 %.

Показання для проведення туберкулінової проби у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію:

- всім дітям з встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції — планово 1 раз на рік;
- перед початком АРТ, якщо пройшло більше 6 місяців від попередньої туберкулінової проби;
- за епідемічними показаннями, у випадках контакту з хворим на ТБ, якщо пройшло більше 3 місяців від попередньої туберкулінової проби;
- при затяжному перебігу бронхолегеневої патології;
- при ознаках швидкого прогресування ВІЛ-інфекції;
- при втраті маси тіла, затримці вікових показників динаміки росту і маси тіла.

Порядок обстеження дітей з сумнівним, позитивним, гіперергічним або наростаючим туберкуліновим тестом:

- ретельний збір анамнезу (рецидивуюча лихоманка, втрата ваги, лімфаденопатія, кашель);
- збір епідеміологічного анамнезу (кашель, лихоманка, втрата ваги у членів родини, побутові умови);
- клінічний огляд (стан органів дихання, лімфатичної системи, черевної порожнини);
- рентгенологічне дослідження грудної клітки.

За відсутності даних щодо активного ТБ подальше обстеження не проводиться, дитина підлягає лікуванню стосовно ЛТБІ.

1.3.1.5. Бактеріологічні та бактеріоскопічні методи

Оскільки ТБ є інфекційним захворюванням, що характеризується утворенням в органах і тканинах специфічних гранульом, для верифікації діагнозу, крім характерних ознак, необхідне виділення збудника — МБТ з патологічно уражених органів і тканин або гістологічне підтвердження діагнозу (202). Загальний порядок бактеріоскопічного та бактеріологічного обстеження на ТБ, методики зберігання, транспортування, збагачення зразків визначені Наказом МОЗ України від 06.02.2002 № 45 «Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції» та є однаковим як для ВІЛ-інфікованих, так і для імунокомпетентних дітей (204).

У наслідок низької концентрації МБТ у мокротинні та вмісту шлунка натще у дитини, складностей відбору біологічного матеріалу, великої за часом тривалості дослідження бактеріоскопічні та бактеріологічні методи діагностики ТБ у дітей обмежені (205). До 10 років більшість дітей проковтує харкотиння, його кількість часто-густо невелика, дослідження шлункового матеріалу лише в 40% випадків дозволяє виділити МБТ (194). Проте діагноз ТБ у дітей слід у міру можливості підтверджувати бактеріологічними методами, навіть якщо це пов'язано з труднощами і часто дає негативні результати. Для дослідження придатні харкотиння, зібране при кашлі, мокротиння індуковане або зібране за допомогою зонду, бронхоальвеолярний лаваж. При підозрі на екстрапульмонарний ТБ: пунктати збільшених лімфатичних вузлів, плевральна, перитонеальна та спинномозкова рідина, кістковий мозок, кров, сеча, виділення з вуха, усі доступні біологічні рідини та біоптати (206).

Золотим стандартом мікробіологічної діагностики ТБ залишається посів харкотиння на селективні середовища Левенштейна-Йенсена. Виявлення МБТ при посіві на середовище Левенштейна-Йенсена можливо при наявності в 1 мл досліджуваного матеріалу 20–100 особин. Ріст МБТ відзначають через 4–8 тижнів. Найбільш швидким культуральним методом є ВАСТЕС — рідинно-культуральна система, що дозволяє одержати ріст МБТ через 10–18 днів. Вона заснована на виявленні МБТ, ріст яких ще невидимий оком, по забарвленню або флю-

оресценції внаслідок утворення CO₂ або споживання O₂ у процесі життєдіяльності мікобактерій — *Micobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)*. Цей метод культивування МБТ менш чутливий, ніж на твердих поживних середовищах, тому він використовується паралельно з посівом харкотиння на тверде середовище Левенштейна-Йенсена для досягнення оптимальної чутливості (202).

1.3.1.6. Рентгенологічні методи

Абсолютно специфічних рентгенологічних ознак легеневого ТБ у ВІЛ-інфікованих дітей не існує. Типові ознаки ТБ — інфільтрати верхньої долі, двобічні інфільтрати, утворення каверн, фіброз і склероз легенів; нетипові ознаки ТБ — інтерстиціальні інфільтрати (особливо, в нижніх долях); відсутність рентгенологічних змін. Для хворих на ВІЛ-інфекцію в більшій мірі притаманні саме нетипові рентгенологічні прояви.

1.3.1.7. Гістологічні методи

Додатковими методами діагностики ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб є гістологічні дослідження, які слід трактувати з урахуванням ступеня імунодефіциту (202). Якість морфологічного дослідження залежить від ефективності процедури біопсії та якості гістологічних препаратів. З метою дослідження лімфатичних вузлів, наприклад, перевага надається їх видаленню. Біопсія лімфатичного вузла є обов'язковою при його збільшенні до 2 см та більше. Якщо лімфатичний вузол має менші розміри, отриманий біопсійний матеріал часто буває неінформативним. Для приготування якісних гістологічних препаратів видалений лімфатичний вузол або його частина, або інший матеріал поміщають в стерильний контейнер та заливають 10–12% водним розчином формаліну. Матеріал може зберігатися 7–10 днів та більше до доставки в лабораторію. Інтерпретація гістологічних даних повинна враховувати ступінь імуносупресії.

Гістологічні варіанти вогнищевих проявів ТБ корелюють із ступенем зниження CD4-лімфоцитів (201):

- I гістологічний варіант має місце у ВІЛ-інфікованих із збереженим імунітетом — розвивається класична туберкульозна гранульома, що характеризується чисельними епітеліоїдними макрофагами, клітинами Ланганса, CD4-клітинами по периферії та незначною кількістю КСБ.
- II гістологічний варіант має місце у ВІЛ-інфікованих із помірною імуносупресією — клітини Ланганса вже відсутні, не вдається дослідити епітеліальну та макрофагальну активацію, спостерігається незначна кількість CD4-клітин та чисельні КСБ.
- III гістологічний варіант має місце у ВІЛ-інфікованих із тяжким імунодефіцитом — сформовані гранульоми спостерігаються надзвичайно рідко із бідним клітинним складом та великою кількістю КСБ.

Імуносупресія спричиняє неповноцінність клітинних реакцій, які, у свою чергу, призводять до тривалої бактеріємії, генералізації інфекції та формування вторинних вогнищ ТБ (позалегенового ТБ) та впливає на клінічну картину ТБ.

1.3.1.8. Тести ампліфікації нуклеїнових кислот

Тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ПЛР) дозволяють знайти дуже невелику кількість генетичного матеріалу мікроорганізмів. Хоча ДС ПЛР сягає 100%, їх ДЧ щодо виявлення МБТ не перевищує 60%, тому у даний час вони не замінюють культуральні методи виявлення збудника ТБ. Цей метод має діагностичну цінність при підтвердженні туберкульозної етіології менінгоенцефаліту, плевриту, перикардиту, ТБ жіночих статевих органів та ін. при виявленні ДНК МБТ у лікворі, ексудаті, синовіальній рідині, виділеннях та менструальній крові.

1.3.1.9. GeneXpert®

Діагностична платформа (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, USA) діагностичний картридж Xpert® MTB/RIF аналіз (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, USA) базується на технології молекуляр-

ного маяка, дозволяє визначити МБТ в інфікованому матеріалі та водночас виявити наявність мутацій до рифампіцину. Усі процеси (підготовка зразка, ампліфікація, виявлення) повністю автоматизовані, результати харкотиння/мокротиння готові за 2 години.

Система дає можливість упродовж робочого дня проводити 15–20 досліджень, що вкрай важливо для центрів профілактики та боротьби зі СНІДом: якомога швидше відокремити потік МБТ (+) пацієнтів, аби вони не чинили загрози зараження іншим. ВІЛ-інфіковані пацієнти з підозрою на ТБ, особливо підлітки та батьки ВІЛ-інфікованих дітей, у яких спостерігаються кашель, підвищення температури, втрата маси тіла, нічні поти, повинні проходити тест Хpert МТВ/RIF у якості первинного скринінгу ТБ!

Порівняльна чутливість методів визначення МБТ:

- ВАСТЕС MGIT (посів на рідке середовище): 10–100 КУО/мл мокротиння;
- LJ культура (посів на тверде живильне середовище Левенштейна-Йенсена): 100 КУО/мл мокротиння;
- Хpert: 131 КУО/мл мокротиння (5 геномних копій очищеної ДНК);
- мікроскопія мазка: 10 000 КУО/мл мокротиння (низька чутливість методу !!!).

Метод не має перехресної чутливості з атиповими мікобактеріями та процедура збору матеріалу виключає утворення інфекційних аерозолів. Дані щодо використання методу у дітей обмежені.

1.4. Лікування туберкульозу

Принципи лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих дітей такі ж, як у всіх інших дітей. Одночасне лікування ТБ та ВІЛ-інфекції ускладнюється лікарськими взаємодіями, особливо між рифампіцином і АРВ-препаратами двох класів: ННІЗТ і ІП. Ці препарати мають подібні шляхи метаболізму, тому у випадках їх одночасного застосування рівень концентрації у плазмі може вийти за межі терапевтичного коридору. Слід пам'ятати, що АРТ — безперервний вид лікування, тому за необхідності призначення протитуберкульозного лікування необхідно враховувати лікарські взаємодії.

Спільне призначення ІП та рифампіцину є неприпустимим! Спільне призначення ННІЗТ та рифампіцину призводить до коливань плазмової концентрації АРВ-препарату та призначається з обережністю. Призначати дітям рифабутин, який у дорослих дозволяє уникнути лікарських взаємодій, не рекомендується через нестачу даних і відсутність дитячих лікарських форм. (207).

1.4.1. Вибір схеми АРТ першого ряду для дітей, які отримують рифампіцин

Вибір схеми АРТ для дітей з ВІЛ-інфекцією та ТБ зазвичай ускладнюється через нестачу дитячих форм препаратів, збільшення об'єму та кратності прийому медикаментів, ризику токсичності. Всім ВІЛ-інфікованим дітям з активним ТБ слід невідкладно починати протитуберкульозне лікування, і не пізніше 8 тижнів від початку протитуберкульозної терапії починати АРТ. При цьому АРТ призначається незалежно від кількості CD4-лімфоцитів і клінічної стадії ВІЛ-інфекції (1С).

Фармакокінетичні дані щодо одночасного застосування рифампіцину і АРВ-препаратів у дітей суттєво обмежені. Проте досвід лікування дорослих, які хворі на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, свідчить про одночасне з рифампіцином використання EFV у двох можливих режимах дозування: стандартний — 600 мг; підвищений — 800 мг.

Чисельні дослідження довели, що стандартна доза EFV (600 мг на добу) при використанні у поєднанні з рифампіцином дозволяє отримати вірусологічну та імунологічну відповідь АРТ (207), натомість підвищена доза спричиняє зростання частоти побічних явищ, підвищує вартість лікування та наразі не рекомендується.

При спільному застосуванні рифампіцин знижує концентрацію NVP (208, 209). Використання підвищених доз NVP на тлі лікування рифампіцином не вивчалось. Крім того, NVP, як і рифампіцину з ізоніазидом, властива гепатотоксична дія. Декілька опублікованих

робіт, як і у випадку з EFV, вказують, що використання стандартних доз NVP (400 мг/м² на добу) одночасно з рифампіцином дає достатню вірусологічну та імунологічну відповідь з прийнятним профілем токсичності.

Схему АРТ у дітей з двох НІЗТ і NVP для лікування ТБ і ВІЛ-інфекції призначають тільки при можливості ретельного клінічного і лабораторного моніторингу ефективності та безпеки АРТ та своєчасного виявлення гепатотоксичності. Водночас існує гостра необхідність у додаткових даних для визначення можливості спільного використання та режиму точного дозування. В якості альтернативи можна використовувати схему з трьох НІЗТ, особливо у немовлят, які раніше піддавалися впливу NVP (2С). Проте дослідження у ВІЛ-інфікованих дорослих довели меншу потужність та ефективність схеми 3НІЗТ — ZDV + 3ТС + ABC у порівнянні із схемою АРТ на основі EFV (210, 211). У таблиці 8 наведені рекомендації для вибору АРТ дітей з ТБ і ВІЛ-інфекцією, які отримують рифампіцин.

Таблиця 8

Вибір схеми АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей, які отримують рифампіцин

Вікова група	Схема АРТ (сила рекомендації)
Діти у віці до 3 років	Режим з трьох НІЗТ, а саме ZDV+3ТС+ABC (2С)
	Режим 2НІЗТ + NVP, крім немовлят і дітей молодше 2 років, що піддавалися впливу NVP, добова доза NVP — 400 мг/м ² у 2 прийоми (2С)
Діти у віці старше 3 років	Режим 2 НІЗТ + EFV (2С)
	Режим 3 НІЗТ, саме ZDV+3ТС+ABC (2С)

Слід відзначити, що рифампіцин — єдиний бактерицидний протитуберкульозний препарат, його виключення із схеми протитуберкульозної терапії ускладнює лікування та прогноз ТБ у дитини.

Призначення АРТ є пріоритетним для дітей, хворих на III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції (за класифікацією ВООЗ). Оскільки у дітей з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ ризик смерті безпосередньо залежить від ступеня імунодефіциту, ранній початок АРТ є умовою виживання дитини. Проте оптимальний термін початку АРТ на тлі протитуберкульозного лікування не встановлено. Приймаючи рішення щодо початку АРТ необхідно знайти баланс між віком дитини, кількістю призначених медикаментів, можливими лікарськими взаємодіями, токсичністю, ризиком розвитку ЗСВІ та ризиком подальшого посилення імунодефіциту, прогресування ВІЛ-інфекції та летального виходу. Всім хворим на ТБ рекомендується ранній початок АРТ незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та глибини імунодефіциту. У межах рандомізованого контрольованого дослідження (SAPIT) доведено користь раннього початку АРТ дорослим з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Завдяки ранньому призначенню АРТ знижувалась летальність та покращувались результати лікування туберкульозу (212). Аналогічні дані щодо дітей відсутні, проведення відповідних багатоцентрових досліджень є конче необхідним. Проте очікуване зменшення дитячої смертності та зниження ризику передачі ТБ суттєво переважають побоювання щодо розвитку ЗСВІ під впливом протитуберкульозного лікування і лікарських взаємодій. Крім того, узгодження між собою рекомендацій для дітей і дорослих має полегшити роботу програм допомоги та лікування ВІЛ-інфекції. Можливість розвитку ЗСВІ слід передбачати у всіх дітей, які починають АРТ, особливо серед тих, хто має тяжку імуносупресію.

1.4.2. Лікування туберкульозу, виявленого під час проведення АРТ

Усі ВІЛ-інфіковані діти, у яких виявили ТБ на фоні прийому АРТ, потребують негайного призначення протитуберкульозного лікування із збереженням АРТ (2С).

Якщо дитина отримує схему АРТ першого ряду, остання переглядається та за необхідності корегується таким чином, аби забезпечити оптимальне лікування ТБ. У дітей, які отримують

стандартну схему першого ряду з ІІ, бустерованим ритонавіром, перегляд схеми АРТ з метою призначення протитуберкульозного лікування представляє великі труднощі. Наявність ІІ у схемі АРТ виключає можливість призначення рифампіцину (лікарські взаємодії), а послаблення схеми АРТ шляхом переходу на режим з трьох НІЗТ є не раціональним з точки зору лікування ВІЛ-інфекції. Тактика лікування дітей при виявленні ТБ під час АРТ наведена у таблиці 9.

Таблиця 9

Тактика лікування ВІЛ-інфікованих дітей при виявленні ТБ під час лікування

Схема АРТ до виявлення ТБ	Тактика лікування
2НІЗТ+EFV	Якщо ВН<40 копій РНК ВІЛ в 1 мл, залишити чинну схему АРТ, доза EFV не збільшується
2НІЗТ+NVP	1) Якщо ВН<40 копій РНК ВІЛ в 1 мл і дитина віком до 3 років, схему АРТ замінити на комбінацію 3НІЗТ (ZDV+3TC+ABC), проводити ретельний моніторинг ефективності АРТ
	2) Якщо ВН<40 копій РНК ВІЛ в 1 мл і дитина віком 3 років і старше, NVP замінити на EFV
2НІЗТ+LPV/r	1) Якщо ВН<40 копій РНК ВІЛ в 1 мл і дитина віком 3 років і старше, LPV/r замінити на EFV
	2) Схема протитуберкульозної терапії виключає рифампіцин

1.4.3. Хіміорезистентний туберкульоз

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) — це форма ТБ, при якій пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або більшої кількості протитуберкульозних препаратів, що підтверджено лабораторним методом у тесті медикаментозної чутливості (197).

Розрізняють наступні види медикаментозної резистентності МБТ:

- монорезистентність (стійкість МБТ до одного протитуберкульозного препарату I ряду);
- мультирезистентність (стійкість МБТ, як мінімум, до ізоніазиду та рифампіцину);
- полірезистентність (стійкість МБТ більше ніж до одного протитуберкульозного препарату I ряду, за виключенням одночасно до ізоніазиду та рифампіцину);
- розширена медикаментозна резистентність (стійкість МБТ одночасно до ізоніазиду, рифампіцину та до 2 груп протитуберкульозних препаратів II ряду — аміноглікозидів та фторхінолонів);
- первинна резистентність — це резистентність МБТ, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які ніколи не лікувались антимікобактеріальними препаратами;
- початкова резистентність — це резистентність, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які лікувались антимікобактеріальними препаратами не більше чотирьох тижнів;
- вторинна або набута резистентність — це резистентність, що виявлена у хворих, які лікувались антимікобактеріальними препаратами більше 4 тижнів.

При застосуванні стандартних режимів хіміотерапії для I та II клінічної категорії (див. Додаток 11) монорезистентність МБТ мало впливає на результати лікування. Суттєве клінічне значення має мультирезистентність та розширена резистентність МБТ, тому виділяють особливу форму туберкульозу — мультирезистентний ТБ. Полірезистентність МБТ також знижує результати лікування, але значно в меншою мірою, ніж мультирезистентність.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) — це форма туберкульозу, коли пацієнт виділяє МБТ, резистентні як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину, а часто і до більшої кількості протитуберкульозних препаратів I та II ряду, що підтверджено лабораторним методом у тесті медикаментозної чутливості (197).

При неефективному лікуванні ТБ мікроорганізми продовжують розмножуватись з появою нових резистентних мутацій. При МРТБ відбувається накопичення мутацій до окремих препаратів при дуже тривалому розмноженні бактерій, які закріплюються в 2–3 генах. До селекції резистентних мутантів призводить неадекватне лікування протягом основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії. У таблиці 10 наведені причини неадекватної протитуберкульозної хіміотерапії.

Таблиця 10

Причини неадекватної протитуберкульозної хіміотерапії (197)

Медичні працівники: неадекватні режими	Препарати: неадекватне постачання, низька якість	Пацієнти: неадекватний прийом протитуберкульозних препаратів
Недостатній контроль лікування. Недосконалі протоколи лікування хворих на туберкульоз. Недотримання стандартів лікування хворих на ТБ. Відсутність протоколів, стандартів лікування хворих на ТБ. Низький рівень знань лікарів. Відсутність контролю за дотриманням стандартів лікування. Фінансування. Загальнодержавної програми протидії захворюванню на ТБ не в повному обсязі.	Низька якість. Прострочені терміни зберігання. Нерегулярні поставки. Погані умови зберігання. Неправильне дозування або комбінування.	Низький рівень прихильності до лікування. Недовіра лікарям. Відсутність інформації. Відсутність засобів існування. Відсутність транспорту. Соціальні бар'єри (стигматизація, ризикова поведінка, шкідливі звички). Мальабсорбція (недостатня абсорбція з кишечника).

Стандартизоване лікування хворих з новими випадками ТБ під безпосереднім контролем медичних працівників протягом основного курсу хіміотерапії запобігає розвитку вторинної медикаментозної резистентності МБТ. Своєчасна діагностика хворих на МРТБ легень та адекватне лікування запобігають передачі інфекції та виникненню нових випадків захворювання з первинною медикаментозною резистентністю.

Даних про ВІЛ-інфікованих дітей з полірезистентним ТБ вкрай мало. Таких дітей потрібно направляти до протитуберкульозної служби за місцем проживання, де спеціалісти знають характерний для цієї місцевості профіль лікарської стійкості збудника.

Лікування ХРТБ починають при першій же можливості. Оскільки протитуберкульозне лікування внаслідок стійкості МБТ зазвичай не включає в себе рифампіцин, коригувати схеми АРТ доводиться рідко. Ризик посилення побічних ефектів при одночасному прийомі АРВ- і протитуберкульозних препаратів високий, проте без лікування ризик смерті ще вищий.

1.5. Профілактика туберкульозу

Порядок хіміопрофілактики ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб визначається наказом МОЗ України від 03.11.2004 № 535 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2000 № 344 «Про затвердження методичних рекомендацій з удосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД». Відповідно до вказаного документа усім ВІЛ-інфікованим та хворим на СНІД за показаннями призначають хіміопрофілактику ТБ за наступними схемами: Ізоніазид (H) + етамбутол (E) або Ізоніазид (H) + піразинамід (Z) щоденно або 5 разів на

тиждень (крім суботи та неділі) протягом 3 місяців один раз на рік у стандартних дозах або у дозах відповідно до маси тіла (213, 214).

Показання для проведення хіміопрофілактики ТБ серед ВІЛ-інфікованих:

- «віраж» туберкулінової проби;
- гіперергічна реакція на туберкулін;
- зростання папули більш ніж на 6 мм порівняно з попереднім роком;
- великі залишкові зміни після спонтанно або клінічно вилікуваного ТБ;
- контакт із хворим на активну форму ТБ протягом останнього року;
- встановлення ІV клінічної стадії ВІЛ-інфекції незалежно від результату туберкулінової проби.

Хіміопрофілактику хворим на СНІД слід призначати незалежно від результатів туберкулінової проби після консультації фтизіатра, з дотриманням конфіденційності за умови відсутності активного туберкульозу (213).

Щодо профілактичного лікування ізоніазидом немовлят є недостатньо доказових наукових даних. Не доведено, що профілактичне лікування ізоніазидом приносить користь немовлятам, які не мають в анамнезі контактів з хворими на ТБ. Проте подібні контакти потрібно активно виявляти, а кожен випадок ретельно вивчати. ВІЛ-інфікованим дітям, які мали контакт з хворим на ТБ, незалежно від віку, після виключення активного ТБ слід провести профілактичне лікування ізоніазидом (1В). Результати рандомізованого дослідження показали, що профілактичне лікування ізоніазидом ВІЛ-інфікованих дітей знижує захворюваність на ТБ на 72% і смертність від усіх причин на 64% (215), тим самим підкріпивши дані щодо ефективності такого лікування у дорослих (216). Усім ВІЛ-інфікованим дітям старше 12 місяців, які не мали контактів з хворими на ТБ та в яких відсутні симптоми активного туберкульозу (за результатами скринінгу), рекомендується включити до комплексних медичних послуг профілактичне лікування ізоніазидом.

Ізоніазид призначається щороку впродовж 6 місяців у дозі 10 мг/кг на добу (1В). Результати рандомізованого контрольованого дослідження в Південній Африці (217) показали, що профілактичне лікування ізоніазидом не дає переваг, якщо ВІЛ-інфіковані немовлята в перші 3–4 місяці життя не були у контакті з хворими на ТБ, а також у випадках, коли немовлятам своєчасно призначена АРТ, вони щомісяця спостерігаються та скринуються на ТБ.

Таким чином, регулярний медичний нагляд та систематичний аналіз контактів є потужним засобом попередження активного ТБ у дитини. Профілактичне лікування ізоніазидом призначається ВІЛ-інфікованим дітям, які перехворіли на ТБ. У цих випадках після успішного завершення лікування ТБ ВІЛ-інфіковані діти повинні отримувати ізоніазид ще впродовж 6 місяців (1С).

2. Медична допомога при опортуністичних та інших інфекціях

Успішна АРТ значно знижує частоту розвитку тяжких опортуністичних інфекцій, хоча й не до рівня, притаманного дітям без ВІЛ-інфекції. Виявлення тієї чи іншої опортуністичної інфекції у дитини стає причиною обстеження та встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. Ризик розвитку опортуністичних інфекцій залишається впродовж усього періоду імуносупресії. Відновлення імунітету призводить до зменшення частоти захворюваності, у тому числі на опортуністичні інфекції. Проте при недотриманні режиму лікування і невдачі АРТ ризик опортуністичних інфекцій зберігається. Отже, настороженість щодо опортуністичних інфекцій передбачає їх попередження, своєчасне розпізнавання та лікування. Важливою складовою супроводу ВІЛ-інфікованих дітей, в яких виникли опортуністичні інфекції, є урахування лікарських взаємодій між АРВ-препаратами та препаратами, що використовуються для профілактики і лікування опортуністичних інфекцій. В цьому відношенні особливо складними є одночасне з ВІЛ-інфекцією лікування туберкульозу, вірусних гепатитів В і С.

Рекомендації цього розділу не були класифіковані відповідно до системи GRADE, проте вони відповідають наявним доказам. Якщо наукові дані відсутні, рекомендації являють собою думку експертів та базуються на результатах найкращої практики. Докладний огляд на цю тему опубліковано CDC США (218).

2.1. Гострі бактеріальні інфекції

До широкомасштабного впровадження АРТ бактеріальні інфекції мали найбільшу частку у структурі опортуністичних захворювань, провідне значення серед яких становили пневмонії (15%), бактеріємія (3%), інфекції сечостатевого шляхів (2%) (219). Хронічні ураження легень у ВІЛ-інфікованих дітей сприяють реалізації ризиків розвитку гострих інфекцій нижніх відділків респіраторного тракту. В одному з досліджень показано, що у дітей з лімфоїдним інтерстиціальним пневмонієм (ЛІП) гострі бактеріальні пневмонії розвивались у 10 разів частіше, ніж у неінфікованих ВІЛ дітей (220).

Питома вага інших бактеріальних інфекцій (менінгіт, остеомієліт, абсцеси, септичний артрит) була суттєво меншою і становила < 0,2 %. Малі бактеріальні інфекції, як-то середній отит та синусит, зустрічаються дуже часто — у 17–85 % ВІЛ-інфікованих дітей, які не отримують АРТ (221). Прояви бактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей загалом схожі з такими у дітей без ВІЛ-інфекції, проте клінічною особливістю ВІЛ-інфекції у дітей (особливо першого року життя) є важкість перебігу бактеріальних інфекцій.

Із розширенням доступу до АРТ частота бактеріальних інфекцій знизилась до 2,2–3,1% та досягла частоти подібної у дітей неінфікованих ВІЛ (222–224). Окремі дослідження стверджують, що за умови ефективної АРТ кількість випадків пневмонії знижується в середньому у 4 рази, а частота бактеріємії до 0,35–0,37 % (225–227). Проте показник захворюваності на бактеріємію серед ВІЛ-інфікованих дітей залишається вищим за такий серед загальної популяції дитячого населення, де частота бактеріємії не перевищує 0,01% (228, 229). Слід додати, що ймовірність розвитку бактеріємії та рівень летальності у ВІЛ-інфікованих дітей із бактеріальними пневмоніями — суттєво вищі (навіть за умови АРТ), ніж у неінфікованих ВІЛ дітей (230, 231).

Найчастіші збудники гострих бактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей — інкапсульовані бактерії: *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*. У дітей з глибоким імунodefіцитом важливими етіологічними чинниками також є *Staphylococcus aureus*, грамнегативні бактерії, особливо *Pseudomonas aeruginosa*. Серед ВІЛ-інфікованих дітей з інвазивними формами пневмококової інфекції частіше зустрічаються пеніцилін-резистентні штами (232–234). Інвазивні захворювання, спричинені не чутливим до пеніциліну пневмококом, мають більшу тривалість лихоманки та госпіталізації. Натомість чутливість пневмокока до пеніциліну не впливає на частоту ускладнень, наслідки і летальність хвороби (235, 236).

Пневмококова інфекція нерідко є першою клінічною ознакою прогресування ВІЛ-інфекції. Захворюваність є надзвичайно високою серед ВІЛ-інфікованих дітей і становить 11000 серед дітей до 2 років та 2000 у дітей 3 років і старше у перерахунку на 100 000 дитячого населення, що у 30 разів вище, ніж у загальній популяції (237). Від часу впровадження кон'югованої пневмококової вакцини у 2000 році захворюваність на антибіотико-резистентний пневмокок стабілізувалась, а в окремих регіонах знизилась, тому ВІЛ-інфікованим дітям настійно рекомендується щеплення проти пневмококу.

Другою за частотою бактеріальною інфекцією у ВІЛ-інфікованих дітей (до впровадження масової вакцинопрофілактики) вважалась *H. influenzae* тип В (*Hib*). В окремих дослідженнях показано, що у довакцинальний період щорічна захворюваність на *Hib*-пневмонію/бактеріємію ВІЛ-інфікованих дітей до 1 року майже у 6 разів перевищувала відповідний показник серед неінфікованих ВІЛ дітей (238). Чим вище охоплення *Hib*-вакцинацією, тим менший ризик ураження *Hib*-інфекцією, оскільки щеплення суттєво знижують ймовірність назофарингеальної колонізації *Hib* серед контактних осіб. ВІЛ-асоційований імунodefіцит (за дослідженнями у дорослих) може сприяти ризику інвазивних форм менінгококової інфекції (239), відповідні дані щодо ВІЛ-інфікованих дітей — обмежені.

Частота бактеріємії, яка спричиняється грамнегативними збудниками, серед ВІЛ-інфікованих дітей нижча за грампозитивну бактеріємію. Проте із прогресуванням ВІЛ-інфекції та розвитком тяжкої імуносупресії, а також у дітей віком до 5 років із помірною імуносупресією підвищується ймовірність розвитку генералізованих грамнегативних інфекцій. У дослідженні, яке з 1997 року охопило 680 ВІЛ-інфікованих дітей, показано, що у 72 дітей (10,6%) мали місце 95 епізодів грамнегативної бактеріємії. Етіологічна структура якої виглядала наступним чином: *P. aeruginosa* (26%), нетифозні *Salmonella* (15%), *Escherichia coli* (15%), *H. influenzae* (13%) (240). В інших дослідженнях, зокрема серед ВІЛ-інфікованих дітей Кенії, провідними збудниками грамнегативної бактеріємії були не тифозні *Salmonella* і *E. coli* (241). Етіологічна варіабельність бактеріємії спостерігалась як упродовж різних років, так і залежно від країни дослідження. Середня частота летальності грамнегативної бактеріємії серед ВІЛ-інфікованих дітей сягає 43 %.

Присутність центрального венозного катетера підвищує ризик бактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей, подібно до відповідного показника серед дітей, хворих на рак. Бактеріємія, асоційована із внутрішньовенними катетерами, у більшості випадків спричинялась коагулазо-негативними стафілококами, *S. aureus*, ентерококами, *P. aeruginosa*, *Bacillus cereus* і грибами роду *Candida* (242, 243).

Щодо порівняльної захворюваності та смертності, яка пов'язана з бактеріальною пневмонією та сепсисом між дітьми з перинатальним контактом по ВІЛ-інфекції та дітьми, народженими жінками без ВІЛ-інфекції, слід відзначити, що перші хворіють важче і частіше (244, 245). Просунута стадія ВІЛ-інфекції у матерів і куріння під час вагітності асоціюється з вищою дитячою смертністю серед народжених ними дітей (246, 247).

2.1.1. Клініка та діагностика гострих бактеріальних інфекцій

Клінічні прояви бактеріальних інфекцій залежать від органу та етіології ураження (бактеріємія/сепсис, остеомієліт/септичний артрит, пневмонія, менінгіт, синусит, отит) подібні до відповідних захворювань у ВІЛ-негативних дітей (248). Окремі особливості, властиві ВІЛ-інфікованим дітям, це — менша ймовірність лейкоцитозу та частота гектичної лихоманки (249). Майже третина ВІЛ-інфікованих дітей, які не отримують АРТ, мають рецидивуючий перебіг гострої пневмонії (250). Відмінностей у перебігу бактеріального менінгіту серед інфікованих та неінфікованих ВІЛ-дітей не виявлено (251), проте у дослідженні в Малаві частота рецидивів бактеріальних менінгітів майже у 6,5 разу була вищою саме серед ВІЛ-інфікованих дітей (226, 252–256).

Настійно рекомендується виділення збудника із середовищ, які у нормі — стерильні, а саме: кров, спинномозкова рідина, плевральна рідина (1А). Це особливо важливо з огляду на зростання частоти антибактеріальної стійкості збудників, у тому числі пеніцилін-резистентного *S. pneumoniae* і метицилін-резистентного *S. aureus*.

Оскільки у дітей не завжди вдається отримати мокротиння, уточнення етіології пневмоній ускладнено, а діагноз встановлюється на підставі лихоманки, респіраторних симптомів, змін на рентгенографії органів грудної клітки. У випадках, коли пневмонія поєднується із бактеріємією, етіологія пневмонії може бути підтверджена шляхом виділення збудника з крові (251). У клінічних дослідженнях з вивчення профілактичних властивостей доведеного імуноглобуліну бактеріальні збудники було виявлено лише у 12 % хворих на пневмонію (250).

У ВІЛ-інфікованих дітей диференційна діагностика ураження легень передбачає виключення ТБ і ПЦП. Нежить, кашель та обструкція у більшості випадків спричиняються респіраторно-вірусними інфекціями і атиповими мікроорганізмами, наприклад, *Mycoplasma pneumoniae*. Диференційна діагностика легеневої патології у ВІЛ-інфікованих дітей має включати такі захворювання, як астма, аспірація, у дітей раннього віку — гіпоплазія легень та неопластичні процеси. Умовою дослідження харкотиння в дитини є, у першу чергу, його отримання. До найвживаніших методик належить метод індукованої мокроти за допомогою нубулайзера із 5 % хлоридом натрію. Процедура добре переноситься дітьми. В одному з досліджень показано, що серед 266 ВІЛ-інфікованих дітей (середній вік — 6 місяців) з пневмонією, шляхом індукованої мокроти вдалось встановити етіологію захворюван-

ня у 50% дітей: у 101 дитини були виявлені бактерії, у 19 — МБТ, у 12 — ПЦП (257–259). У дітей з центральним венозним катетером обов'язково досліджується як культура з катетера, так і кров, якщо катетер переставлявся, вміст використаного катетера також слід дослідити на наявність бактерій.

Розширення доступу до високотехнологічних методів діагностики бактеріальних інфекцій є важливою складовою якості та своєчасності етіологічної діагностики, наприклад *Bordetella pertussis* і *Chlamydia pneumoniae* можуть виявлятися методом ПЛР з назофарингеального секрету (251).

2.1.2. Лікування гострих бактеріальних інфекцій

Загальні принципи лікування бактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей такі ж, як у дітей, неінфікованих ВІЛ. Біологічні рідини (харкотиння/мокротиння, плевральна рідина, кров, ліквор, сеча, фекалії) для мікробіологічних досліджень слід відбирати до першої дози антибіотика. Проте хворим з підозрою на серйозні бактеріальні ураження та стан яких потребує негайного призначення терапії, призначають емпіричне лікування з корекцією після отримання хоча б першого бактеріологічного дослідження.

Призначення емпіричного лікування потребує урахування у стартових схемах антибіотикотерапії частоти локальної циркуляції пеніцилін-резистентного *S. pneumoniae* і метицилін-резистентного *S. aureus*. Якщо у хворого виділено збудник бактеріальної інфекції, доцільно завжди визначати чутливість до антибіотиків та базувати подальшу схему антибактеріальної терапії на результатах чутливості (1В). ВІЛ-інфіковані діти лікуються за стандартними антибактеріальними схемами, якщо у них не встановлено нейтропенії і немає істотної імуносупресії (1С) (260). Наприклад, ВІЛ-інфікованим дітям до 3 місяців із підозрою на позашпитальну пневмонію, бактеріємію, менінгіт емпірична терапія має включати цефалоспорини широкої дії (цефтріаксон, цефотаксим) із подальшою корекцією залежно від результатів бактеріального засіву (1С) (261).

Якщо бактеріальна інфекція може бути зумовлена метицилін-резистентним *S. aureus* з високою ймовірністю (наприклад, у регіоні питома вага інфекцій, зумовлених цим збудником > 10 %) у схему емпіричної терапії доцільно включати кліндаміцин або ванкоміцин (262).

ВІЛ-інфіковані діти з нейтропенією потребують включення у схему емпіричної терапії антибіотиків, активних проти *Ps. aerogenosa*, а саме: цефтазидиму або іміпенему, можливо, посилені аміноглікозидами.

ВІЛ-інфіковані діти з тяжкою імуносупресією та рецидивами бактеріальних інфекцій потребують емпіричної антибактеріальної терапії з максимально широким спектром дії, яка одразу перекриває грампозитивний та грамнегативний спектр бактерій (1С). У ВІЛ-інфікованих дітей з катетер-спричиненим сепсисом емпірична терапія може включати комбінацію: цефтазидим + ванкоміцин, яка покриває своєю антибактеріальною активністю і метицилін-резистентний *S. aureus* (1С). Такі фактори, як відповідь на терапію, клінічний стан, ідентифікація збудника, необхідність судинного доступу, визначатимуть час та доцільність перестановки катетера.

Таким чином, стартова антибактеріальна терапія повинна залежати від клінічних проявів інфекції та має базуватись на даних чутливості збудників, що циркулюють у даній місцевості. Дітям з низьким рівнем CD4-лімфоцитів емпіричну терапію слід починати препаратами широкого спектра дії. Якщо у дитини імунітет уже встиг відновитися, можна почекати результатів культуральних досліджень і антибіотикограми, проте у будь-якому випадку обраний антибіотик повинен бути активним проти *S. pneumoniae*.

Лікування окремих нозоформ бактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей, як і у неінфікованих ВІЛ, має здійснюватись згідно з відповідними клінічними протоколами, затвердженими наказами МОЗ України (263–267). Відповідь на адекватну антибактеріальну терапію у ВІЛ-інфікованих дітей подібна до такої у дітей не інфікованих ВІЛ. Поліпшення клінічного стану спостерігається упродовж трьох діб після початку адекватного антибактеріального лікування. Щодо лікування пневмоній, то рентгенологічне поліпшення настає поспіль за поліпшенням клінічного стану.

Фатальна гемолітична реакція на цефтріаксон описана у ВІЛ-інфікованої дитини, яка у складі емпіричної терапії отримувала цефтріаксон (268). У той час, як у дорослих описано чимало побічних реакцій на триметаприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК), у дітей відповідні реакції зустрічаються досить рідко (269). У структурі ЗСВІ не зареєстровано ускладнень, пов'язаних з лікуванням бактеріальних інфекцій.

2.1.3. Профілактика гострих бактеріальних інфекцій

Згідно національним Календарем щеплень, ВІЛ-інфікованим дітям за станом здоров'я настійно рекомендується імунізація проти *S. pneumoniae* і *H. influenzae* типу В з використанням кон'югованих вакцин, а також щорічна вакцинація проти грипу (дітям з 6-місячного віку) (73).

З метою запобігання першому епізоду Ніб-інфекції, всім ВІЛ-інфікованим дітям віком до 5 років необхідно провести щеплення (1В). Щеплення проти Ніб дітям старше 5 років слід розглядати у випадках, коли діти не були щеплені до 5 років (1С) (270, 271). Старшим дітям вакцинація кон'югованою Ніб-вакциною здійснюється двома окремими дозами з інтервалом 1–2 місяці (1С) (272).

З метою запобігання пневмококовій інфекції всім ВІЛ-інфікованим дітям віком 2–71 місяць необхідно провести щеплення кон'югованою 7/10/13-валентною вакциною проти пневмококової інфекції (1В). Рутинна вакцинація проти *Streptococcus pneumoniae* включає 4 дози цієї вакцини у дітей віком 2, 4, 6 і 12–15 місяців. Дітям 7–23 місяці рекомендується 2 або 3 дози вакцини проти пневмококової інфекції (за умови, якщо дитина попередньо не щеплювалась проти *Streptococcus pneumoniae*). Неповна вакцинація у дітей 24–59 місяців потребує 2 доз з інтервалом 8 тижнів. Якщо дитина раніше отримала 3 дози, додатково призначається ще одна. Дітям 6–17 років також рекомендується щеплення кон'югованою 7/10/13-валентною вакциною. Щеплення ВІЛ-інфікованих дітей 23-валентною полісахаридною вакциною вважається недостатньо ефективним, перевага надається застосуванню кон'югованих вакцин проти пневмококу.

Ефективність кон'югованої менінгококової вакцини (MCV) і менінгококової полісахаридної вакцини (MPSV) серед ВІЛ-інфікованих дітей не встановлена, проте протипоказань щодо їх призначення немає (276). Кон'югована вакцина проти менінгококової інфекції рекомендується усім дітям віком 11–12 років, а також дітям 13–18 років (якщо вони попередньо не щеплювались), а також першокурсникам, які вселяються у гуртожитки, навіть, якщо вони щеплювались раніше (277). Мультицентрове дослідження імуногенності цієї вакцини у ВІЛ-інфікованих дітей віком 11–24 місяці на даний час триває. Дітям з високим ризиком менінгококової інфекції (дефіцит системи комплементу, анатомічна або функціональна аспления) щеплення проти менінгококу проводиться у віці 2–10 років (2С) (278). Ревакцинація MCV рекомендується дітям, які були щеплені MPSV проти менінгококової інфекції у віці > 5 років. Оскільки грип підвищує ризики вторинних бактеріальних інфекцій, щорічна вакцинація проти грипу настійно рекомендується ВІЛ-інфікованим дітям (279) (2С).

Для запобігання тяжким бактеріальним інфекціям у ВІЛ-інфікованих дітей рекомендується довенний імуноглобулін (1А). До широкомасштабного впровадження АРТ застосування внутрішньовенного імуноглобуліну довело свою ефективність у дітей з симптоматичною ВІЛ-інфекцією (280), але цей ефект був більш очевидним серед дітей, які не отримували ТМП/СМК для профілактики ПЦП.

Призначення ТМП/СМК для профілактики ПЦП також попереджає тяжкі бактеріальні інфекції, переважно респіраторні та токсоплазмоз, особливо, якщо дитина з певних причин не приймає АРТ (1В) (281, 282).

Комбінація атовакону з азитроміцином, яка зазвичай рекомендується для профілактики МАС, продемонструвала ефективність щодо профілактики тяжких бактеріальних інфекцій, подібну до ТМП/СМК (283). Проте призначення профілактики у необґрунтованих випадках призводитиме до розвитку первинної лікарської стійкості.

З метою запобігання бактеріальній діарей та/або бактеріальній пневмонії ВІЛ-інфікованим дітям можуть призначати харчові добавки цинку та вітаміну А (284). Проте набагато важливі-

ше забезпечити ВІЛ-інфіковану дитину безпечним і раціональним харчуванням, збалансованими молочними сумішами, вміст яких враховує потреби дитини не тільки у живильних речовинах, а й у вітамінах і мікроелементах.

З метою запобігання кишковим бактеріальним інфекціям, мультидисциплінарний супровід ВІЛ-інфікованих дітей та сімей, в яких вони виховуються, має включати консультування з питань раціонального харчування та неспецифічної профілактики інфекцій. Зниження ризику кишкових інфекцій досягається за умови дотримання гігієни харчування, уникнення споживання сирих або недостатньо термічно оброблених продуктів: яйця, м'ясо, птиця, дари моря, сирі та пророслі зернята, непастеризована молочна продукція, фруктові соки, продукти, які неналежним чином зберігались або куплені на стихійному ринку. Систематичне миття рук та посуду після контакту з сирими продуктами, а також перед їдою — має стати правилом догляду за ВІЛ-інфікованою дитиною. Під час подорожей важливо користуватися питною водою у пляшках, яка продається в офіційній торговельній мережі, або прокип'ячену упродовж 1–2 хвилин воду. Слід пам'ятати, що до безпечних продуктів відносяться: гаряча їжа, вимиті овочі та фрукти, які можна очистити. Знезараження води додаванням хлору та йоду не таке ефективне, як кип'ятіння (оскільки не знищуються деякі збудники, наприклад, *Cryptosporidia*), проте у разі неможливості кип'ятіння, можливо використовувати й такі методи. Пацієнта слід ретельно проконсультувати з питань правил хімічного знезараження води під час подорожі у регіони, де існують складності із доступом до якісної питної води.

Окрім гігієни харчування, при догляді за ВІЛ-інфікованими дітям важливо дотримуватись гігієни житла, особливо щодо утримання домашніх тварин. ВІЛ-інфікованим дітям і дорослим слід уникати контактів з собаками і кішками у віці до 6 місяців, приналежувати бездомних тварин та хворих тварин (особливо тих, які мають діарею), щоразу ретельно мити руки, якщо уникнути контакту не вдалось. ВІЛ-інфікованим дітям і дорослим не бажано контактувати з рептиліями (змії, ящірки, ігуани і морські черепахи), курчатами і каченятами через ризик сальмонельозу.

2.2. Інфекції, викликані бактеріями комплексу *Mycobacterium avium*

Дисемінована інфекція, викликана бактеріями комплексу *Mycobacterium avium* (МАК), виникає при вираженому імунodefіциті і є поганою прогностичною ознакою щодо перебігу ВІЛ-інфекції (285, 286). Мікроорганізми можна виявити у воді та їжі, передача інфекції від людини до людини не описана (287). Інфекції, викликані МАК, до складу якого входить *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium scrofulaceum*, зустрічаються у ВІЛ-інфікованих дітей на стадії СНІДу у 10–18% випадків. У ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя МАК-інфекція зустрічається рідко, але з віком, при наростанні імуносупресії виникає частіше. Середній вік розвитку МАК-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування ВІЛ дорівнює 3,3 року. У 70% дітей з проявами МАК-інфекції число CD4-лімфоцитів менше 50 в 1 мкл. В той же час у дітей перших двох років життя ці інфекції розвиваються при значно більш високому рівні CD4-лімфоцитів (288).

2.2.1. Клініка та діагностика МАК-інфекції

Клінічні прояви дисемінованої МАК-інфекції неспецифічні. Підозрілими щодо її розвитку є наступні симптоми: лихоманка, нічна пітливість, прогресуюча втрата маси тіла, кахексія, хронічна діарея, постійний біль у животі, лімфоаденопатія, гепатолієнальний синдром (289). Ураження легень на тлі дисемінованої МАК-інфекції та ізольовані респіраторні симптоми зустрічаються рідко. Серед лабораторних маркерів найбільше значення мають: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення лужної фосфатази та лактатдегідрогенази (ЛДГ) (290). Незважаючи на хронічну діарею та біль у животі, МАК-інфекція не призводить до розвитку коліту та появи лейкоцитів при копрологічному дослідженні. Діагностика МАК-інфекції включає виділення збудника з крові, біоптатів лімфатичних вузлів та кісткового мозку, відібраних у стерильний спосіб, а також гістологічне дослідження лімфатичних вузлів (291).

2.2.3. Лікування МАК-інфекції

Найкращим лікувально-профілактичним заходом щодо МАК-інфекції є своєчасне призначення АРТ та запобігання руйнації імунної системи. Слід пам'ятати, що розвиток МАК-інфекції у ВІЛ-інфікованих несе високий ризик летальності, саме тому лікування має здійснюватися спеціалістом у сфері педіатричної ВІЛ-інфекції (1С). З метою запобігання формуванню резистентності у збудників МАК, лікування повинно здійснюватись комбінацією з щонайменше двох антибіотиків (1А). Монотерапія одним із макролідів супроводжується високим ризиком формування резистентності впродовж першого тижня лікування. Схема антибактеріальної терапії включає комбінацію етамбутолу з азитроміцином або кларитроміцином. Окремі експерти надають перевагу кларитроміцину у якості компонента стартової лінії МАК (1А) та резервують азитроміцин на випадок непереносимості кларитроміцину та для запобігання лікарським взаємодіям (1В).

Концентрація кларитроміцину у плазмі збільшується на тлі одночасного застосування з ІП та зменшується при сумісному прийомі з EFV. Проте рекомендації щодо корегування дози кларитроміцину у дітей відсутні. Метаболізм азитроміцину в організмі людини відбувається без залучення системи CYP450, що дозволяє уникати лікарських взаємодій при сумісному застосуванні із ІП та ННІЗТ.

Додавання рифабутину покращує виживаність серед дорослих, проте супроводжується ризиком розвитку лікарської взаємодії з АРВ-препаратами. Дані щодо використання комбінації з трьох препаратів для лікування МАК-інфекції у дітей обмежені. Одне з досліджень свідчить що 22 ВІЛ-інфіковані дитини (середній вік 9 років) упродовж 1–183 тижнів отримували рифабутин у комбінації з одним або двома антимикобактеріальними препаратами для лікування МАК-інфекції у дозі від 4–18 мг/кг на добу. Спектр зареєстрованих побічних явищ відповідає таким у дорослих (292).

Ефект від лікування з'являється поволі, за 2–4 тижні лікування настає клінічне поліпшення. Без відновлення імунної системи, шляхом призначення АРТ, прогноз захворювання несприятливий. Термін лікування МАК-інфекції до призначення АРТ становить 2–3 тижні, мінімальна загальна тривалість терапії 12 місяців.

Схема етіотропної терапії включає: кларитроміцин у дозі 20 мг/кг на добу внутрішньо кожні 12 годин (максимальна добова доза 500 мг) + етамбутол дозі 15–25 мг/кг 1 раз на добу (максимальна добова доза 1000 мг) +/- рифабутин в дозі 5–6 мг/кг (максимальна добова доза 300 мг) внутрішньо 1 раз на добу.

Кларитроміцин може бути замінений азитроміцином у дозі 10–15 мг/кг 1 раз на добу внутрішньо (максимальна добова доза 500 мг). Замість рифабутину може бути призначений амікацин у дозі 15–30 мг/кг на добу (максимальна добова доза 1,5 г), кратність прийому: кожні 8–12 годин внутрішньовенно або ципрофлоксацин у дозі 20–30 мг/кг 1 раз на добу внутрішньо або внутрішньовенно.

2.2.3. Профілактика МАК-інфекції

Дослідження, що проведені серед дорослих ВІЛ-інфікованих осіб, свідчать: профілактичний прийом азитроміцину або кларитроміцину знижує частоту розвитку тяжкої інфекції, спричиненої МАК (293). Найважливішим кроком щодо запобігання розвитку МАК є своєчасний початок АРТ. У дітей із щойно встановленою ВІЛ-інфекцією та дуже низьким числом CD4-лімфоцитів необхідно призначити профілактичний курс антибіотика, незважаючи на те, що це може ускладнити адаптацію дитини до АРТ. Саме у термінальній стадії перебігу ВІЛ-інфекції профілактика МАК-інфекції виправдовує себе. Для профілактичного лікування використовують кларитроміцин 7,5 мг/кг на добу внутрішньо в 2 прийоми або азитроміцин 20 мг/кг 1 раз на тиждень (294).

Профілактика МАК призначається і відміняється на підставі результатів дослідження CD4-лімфоцитів з урахуванням віку дитини (табл. 11) (193).

Показання для призначення та для відміни профілактики МАК-інфекції залежно від віку та стану імунітету у ВІЛ-інфікованої дитини

Вік дитини	Рівень CD4-лімфоцитів	
	Показання для призначення профілактики	Показання для відміни профілактики
6 років і старше	< 50 в 1 мкл	> 20 % або
		>100 в 1 мкл або (2В)
		> 6 місяців стабільного прийому АРТ (2В)
від 2 до 6 років	< 75 в 1 мкл	> 25% або
		>200 кл/мкл або
		впродовж прийому АРТ рівень CD4-лімфоцитів перевищив граничний показник для початку АРТ дітям даної вікової групи
від 1 до 2 років	< 500 в 1 мкл	рекомендації відсутні
до 12 місяців	< 750 в 1 мкл	

Перед початком профілактики дитину слід ретельно обстежити з метою виключення МАК-інфекції, діагноз бажано підтвердити бактеріологічним методом (культура крові). Наявність активної МАК-інфекції є протипоказанням до призначення профілактики (1С). Виявлення бактерій МАК при бактеріологічному дослідженні фекалій або харкотиння може свідчити про дисеміновану МАК-інфекцію. Проте рекомендацій щодо початку профілактики МАК-інфекції у випадку виявлення збудника у зазначених середовищах, за умови негативної культури крові, відсутні. Більше того, рутинний бактеріологічний скринінг респіраторного тракту та кишкових випорожнень на МАК не рекомендується (222).

Вторинна профілактика призначається на все життя усім дітям, які перенесли дисеміновану форму МАК-інфекції, підтверджену бактеріологічним методом (1В). Припинення вторинної профілактики можливе у дорослих і дітей старше двох років, у випадках якщо з приводу дисемінованої МАК-інфекції вони пройшли повний 12-місячний курс лікування, не мають проявів МАК, стабільно приймають АРТ з доведеною вірусологічною ефективністю протягом більше ніж 6 місяців. За умови розвитку неефективності АРТ, профілактика МАК-інфекції відновлюється (2С).

2.3. Грибкові інфекції

2.3.1. Аспергільоз

Аспергільоз нечасто зустрічається при ВІЛ-інфекції у дітей. Частота його інвазивних форм до широкомасштабного впровадження АРТ не перевищувала 1,5–3 % (295). Проте рівень летальності при інвазивних формах аспергільозу у ВІЛ-інфікованих дітей — дуже високий (296).

Збудник аспергільозу — гриби роду *Aspergillus*, широко розповсюджена біла та зелена пліснява, яка зустрічається у ґрунті, на рослинах, при розпаді органічних речовин (297). Найчастіші збудники інвазивних форм у ВІЛ-інфікованих осіб — *Asp. Fumigatus*, *Asp. Flavus* (298).

Серед факторів ризику розвитку аспергільозу визначають: зниження кількості CD4-лімфоцитів; нейтропенія; тривале застосування глюкокортикостероїдів; протипухлинна хіміотерапія; ВІЛ-залежні порушення фагоцитарної функції; часті бронхолегеневі захворювання із використанням у схемах терапії антибіотиків широкого спектра дії (299).

2.3.1.1. Клініка та діагностика аспергільозу

Інвазивний аспергільоз легень супроводжується лихоманкою, кашлем, болем у грудній клітці, плевритом (300). Некротичний трахеобронхіт та ларинготрахеїт можуть проявлятися респіраторними розладами та стридором (301). Ураження головного мозку характеризуються розвитком одиничних або множинних абсцесів.

Діагностика здійснюється шляхом виділення збудника з дихальних шляхів, синусів, головного мозку, рідше крові (тільки — *Asp. Terreus*), а також за допомогою серологічних та рентгенологічних методів. Рентгенолічна картина ураження легень характеризується дифузним інтерстиціальним пневмонітом та появою лінійних щільних інфільтратів унаслідок інфаркту легень (302). Також можуть мати місце симптом «матового скла», міліарні елементи, множинні дрібновогнищеві інфільтрати (303). Для ранньої діагностики аспергільозу необхідним є проведення КТ, що дозволяє виявити досить типові зміни у формі колоподібних вогнищ, які характеризуються зонами більшої та меншої щільності (304).

2.3.1.2. Лікування аспергільозу

Для лікування аспергільозу використовують вориконазол або амфотерицин В (1А). Рекомендована доза вориконазолу 6–8 мг/кг кожні 12 годин упродовж щонайменше 12 тижнів (1В). При лікуванні слід враховувати лікарські взаємодії.

2.3.1.3. Профілактика аспергільозу

Специфічна хіміопрофілактики не рекомендується.

2.3.2. Кандидоз

Кандидоз — найчастіша грибкова інфекція у ВІЛ-інфікованих дітей. Основні клінічні форми поділяються на локальні (стоматит, пелюшковий дерматит, вульвовагініт, езофагіт) та дисеміновані (кандидемія, менінгіт, ураження нирок, ендокардит, ендодфальміт, гепатолієнальна форма тощо). Локальний кандидоз характеризується поверхневою інвазією шкіри та слизових оболонок. Дисемінований кандидоз і кандидемія розвиваються нечасто, але можуть спостерігатися у дітей з постійними венозними катетерами (305). Причиною розвитку є подолання бар'єра слизової оболонки шляхом пенетрації та подальша гематогенна дисемінація збудника.

У структурі клінічних форм кандидозу переважає кандидозний стоматит, розвиток якого може спостерігатись і у дітей з високою кількістю CD4-лімфоцитів. Орофарингеальний кандидоз залишається однією з найчастіших опортуністичних інфекцій, частота якої сягає 0,93 випадку на 100 ВІЛ-інфікованих дітей (306). Молочниця та пелюшковий дерматит зустрічаються у 50–85 % ВІЛ-інфікованих дітей. Кандидозний езофагіт — ознака вираженого імунодефіциту (307). Частота кандидозного езофагіту, трахеобронхіту на тлі розширення доступу до АРТ зменшилась з 1,2 до 0,08 випадку на 100 ВІЛ-інфікованих дітей (219).

Основні фактори ризику розвитку кандидозу у ВІЛ-інфікованих дітей: низький вміст CD4-лімфоцитів (менше 100 в 1 мкл), високе ВН, абсолютна нейтропенія (менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Дисемінований кандидоз відносно рідко зустрічається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Гриби роду *Candida* можуть дисемінувати зі стравоходу. Ризик дисемінації збільшується при ко-інфекції з вірусом простого герпесу (ВПГ) або цитомегаловірусом (ЦМВ). Кандидемія спостерігається у 12 % ВІЛ-інфікованих дітей, в яких має місце тривала катетеризація вен (для парентерального живлення або введення антибіотиків). Майже у 50% ВІЛ-інфікованих дітей кандидемія спричиняється іншими, ніж *Candida albicans*, видами грибів роду *Candida*, а саме: *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*. Велика кількість дітей, в яких виникла кандидемія, отримували орально системні протигрибкові препарати з групи азолів (кетоконазол або флуконазол) з метою лікування орального або езофагального кандидозу.

2.3.2.1. Клініка та діагностика кандидозу

Орофарингеальний кандидоз поділяється на псевдомембранозний (молочниця), еритематозний (атрофічний), гіперпластичний варіанти та ангулярний хейліт (305). Пухкі нашарування білого кольору на слизовій оболонці порожнини рота, після зняття яких залишаються ерозії, дозволяють запідозрити молочницю або псевдомембранозну форму орофарингеального кандидозу. Еритематозній формі властиві больові відчуття та гіперемовані ураження слизової оболонки. Бляшки, що підвищуються над поверхнею слизової оболонки, не знімаються, розташовані зазвичай на нижній поверхні язика, піднебінні, слизовій оболонці щік, є типовими проявами гіперпластичного варіанта орофарингеального кандидозу. Червоні тріщини в кутах рота — ознака ангулярного хейліту.

Кандидоз стравоходу супроводжується болем за грудиною та порушенням ковтання. Біль може бути настільки інтенсивним, що призводить до відмови від ентерального вживання їжі та води. У дітей часто спостерігається нудота і блювання. Кандидоз стравоходу може супроводжуватися орофарингеальним кандидозом, проте досить часто спостерігається ізольований перебіг хвороби (308).

Дисемінований кандидоз спричиняє поліорганні ураження, системні та локальні прояви. Розвиток гарячки у ВІЛ-інфікованої дитини з прогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції, із центральним венозним катетером є найчастішим проявом кандидемії. Кандидоз нирок може мати прояви у вигляді кандидурії, при УЗД визначаються ураження ниркової паренхіми без інших ознак, характерних для захворювання нирок. Системна кандидемія може призводити до ендогенного ендoftальміту, тому обстеження очей oftальмологом необхідно проводити дітям із кандидемією. У випадку пізнього встановлення діагнозу загальна летальність може перевищувати 90 %. Раннє виявлення та лікування кандидемії зменшує летальність (308).

Діагноз орофарингеального кандидозу встановлюється на підставі даних огляду та виявлення характерних клінічних проявів. У складних для діагностики випадках (наприклад, за неефективності емпіричної терапії) здійснюється пряма мікроскопія матеріалу з вогнищ ураження, проводиться визначення вегетативних (міцеліальних форм), оцінка морфології уражень та культивування матеріалу на поживних середовищах.

Основний метод діагностики кандидозу стравоходу — фіброезофагоскопія, завдяки якій візуалізуються типові для кандидозу зміни слизової оболонки, а саме: бляшки білого кольору, гіперемія, виразки. Додаткові методи: рентгенографія з контрастуванням барієм (вигляд «кам'яної бруківки»), пряма мікроскопія матеріалу з вогнищ інфекції, визначення вегетативних (міцеліальних форм), оцінка морфології уражень, культивування матеріалу з вогнищ інфекції на поживних середовищах.

Дисемінований кандидоз підтверджується методом культивування крові, біологічного матеріалу з вогнищ інфекції на поживних середовищах, а також, відповідно до клінічних ознак ураження внутрішніх органів, завдяки УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідного сканування кісток (при підозрі на остеомієліт), дослідженням біоптатів. Приблизно 50% кандидемії спричиняється неальбікантими кандидами, а саме: *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* та *C. dubliniensis*. В одному з досліджень серед ВІЛ-інфікованих дітей у Камбоджі, які отримували АРТ та у них розвинувся генералізований кандидоз, встановлено, що 75% ізолятів становила культура *Candida glabrata* — стійка до флуконазолу, 40% ізолятів виявили культуру *Candida parapsilosis*, що мала резистентність до більше як трьох азольних препаратів (309). ВІЛ-інфіковані діти, у яких розвинулась кандидемія, зазвичай отримували антифунгальні азолі для контролю за кандидозним стоматитом або езофагітом. Своєчасна діагностика та лікування кандидемії знижує летальність. В одному з досліджень показано, що смертність становила 90 % серед дітей, в яких спостерігалась стійка, тривала (>14 днів) лихоманка до того, як було встановлення діагнозу дисемінованого кандидозу (305).

2.3.2.2. Лікування кандидозу

Перші, неускладнені епізоди орофарингеального кандидозу успішно лікуються завдяки місцевій терапії, наприклад: льодяники з клотримазолом (таблетки 10 мг) або ністатин для орального вживання 4–5 разів на день розсмоктувати у роті протягом 7 днів. Системна те-

рапія з використанням одного з азольних препаратів для орального застосування (флуконазолу, кетоконазолу або ітраконазолу) призначається у випадках неефективності місцевого лікування. Препаратом вибору для дітей є розчин флуконазолу для внутрішнього введення, флуконазол призначається у дозі 3–6 мг/кг на добу протягом 7–14 днів. Внутрішньовенне призначення амфотерицину В у дозі 0,3–0,5 мг/кг на добу використовується для лікування пацієнтів з тяжким, рефракторним орофарингеальним кандидозом (2В). Резистентність може розвиватися внаслідок попереднього нераціонального використання азолів.

При кандидозному езофагіті препаратом вибору є флуконазол, замість якого також можна використовувати вориконазол або каспофунгін.

При підозрі на розвиток у ВІЛ-інфікованої дитини катетерної кандидемії, останній слід негайно видалити або замінити (1В) (310). Препаратом вибору в більшості випадків дисемінованого кандидозу у дітей є амфотерицин В (1А). Дози амфотерицину В варіюють від 0,5 до 1,5 мг/кг на добу, тривалість інфузії має становити 3–6 годин (2С) (311). Лікування слід продовжувати протягом 2–3 тижнів з моменту отримання останньої позитивної гемокультури та зникнення проявів захворювання (1С) (312). Хворим із персистуючою, незважаючи на лікування, кандидемією слід проводити пошук вогнищ ураження внутрішніх органів за допомогою ехокардіографії, УЗД нирок, УЗД органів черевної порожнини.

У торпідних випадках застосовують резервні препарати — каспофунгін (313) і мікафунгін (314).

2.3.2.3. Профілактика кандидозу

Планове профілактичне лікування зазвичай не рекомендується.

2.3.3. Криптококоз

Криптококоз виникає при вираженому імунodefіциті, але у дітей спостерігається рідше, ніж у дорослих (315). До широкомасштабного впровадження АРТ частота криптококозу сягала 1% серед ВІЛ-інфікованих дітей (316). Критичний вік щодо розвитку криптококозу у дітей — 6–12 років. Основний фактор ризику — тяжкий імунodefіцит (317). Більшість випадків криптококозу у ВІЛ-інфікованих осіб спричиняється *Cryptococcus neoformans*. Доступ до АРТ значно знизив частоту криптококозу серед ВІЛ-інфікованих осіб (318).

2.3.3.1. Клініка та діагностика криптококозу

Криптококоз переважно проявляється ураженням ЦНС з розвитком менінгоенцефаліту. Захворювання зазвичай починається повільно, впродовж кількох тижнів дитина лихоманить, зростає головний біль, який з часом стає нестерпним, з'являються блювання, відмова від їжі, порушення свідомості. Майже 70% хворих мають чіткий менінгеальний симптомакомплекс, у 40% хворих розвиваються судоми, у 20% — вогнищеві неврологічні прояви. Ураження шкіри мають вторинний характер при дисемінованому процесі та подібні до контагіозного моллюска або до флегмони.

Ізольоване ураження легень супроводжується рецидивуючою тривалою гарячкою, кашлем з незначним харкотинням, збільшенням внутрішньо грудних лімфатичних вузлів, вогнищевими або дифузними легеневиими інфільтратами. Нерідко саме рентгенологічні зміни у вигляді легеневих інфільтратів, виявлені випадково, можуть бути єдиним проявом хвороби.

Діагноз криптококового менінгіту встановлюється на підставі виявлення криптококового антигену в крові або цереброспінальної рідини, або виділення культури збудника. Визначення антигену криптококу в лікворі методом латекс-аглотинації є інформативною методикою, що дозволяє не тільки встановити діагноз, а й оцінити ефективність лікування. Так, при ефективному лікуванні кількість криптококового антигену зменшується, а при відсутності ефекту — зберігаються високі рівні антигену, при рецидиві захворювання кількість антигену підвищується. Хибнонегативний результат тесту може мати місце при високій концентрації антигену, занадто низькій концентрації антигену та розвитку захворювання, спричиненого безкапсульними штамми збудника (319). Окрім визначення антиге-

ну крипто коку, для діагностики захворювання мають значення клінічна картина виявлення змін у спинномозковій рідині, а саме: підвищення тиску до 400–600 мм вод. ст., зниження глюкози, збільшення цитозу та вмісту білка. Слід відзначити, що зміни у спинномозковій рідині можуть бути мінімальними або відсутніми. Важливо дослідити ліквор методом прямої бактеріоскопії після забарвлення тушшю, завдяки чому під мікроскопом візуалізуються криптококи. На КТ (МРТ) головного мозку виявляються вогнищеві зміни, особливо в базальних гангліях.

2.3.3.2. Лікування криптококозу

Без лікування захворювання є фатальним. На сьогодні відсутні контрольовані дослідження з оцінки ефективності лікування криптококозу у дітей. Амфотерицин В у дозі 0,7–1,5 мг/кг на добу (в середньому 1 мг/кг на добу) внутрішньовенно в поєднанні з флуцитозином у дозі 25 мг/кг 4 рази на добу (320–322). Лікування триває до зникнення гострих проявів хвороби (щонайменше 2 тижні). Враховуючи, що використання амфотерицину В та флуцитозину пов'язано з численними побічними явищами, після покращення стану можливий перехід на лікування хворого флуконазолом у дозі 5–6 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно або внутрішньо. Флуконазол застосовується як мінімум 8 тижнів або доти, доки культури ліквору не будуть стабільно негативними (1А). В подальшому рекомендована тривала (пожиттєва) підтримуюча терапія з метою запобігання рецидиву; препаратом вибору є флуконазол у дозі 3 мг/кг 1 раз на добу (323). У випадку неефективності системної терапії амфотерицином В та флуцитозином можливе інтратекальне або інтравентрикулярне введення амфотерицину В (324). Призначення АРТ у випадку криптокозу відкладається до повної санації спинномозкової рідин у зв'язку з високим ризиком розвитку ЗСВІ.

Для лікування ураження легень легкого та середнього ступеня тяжкості призначають флуконазол в дозі 5–6 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно або внутрішньо протягом як мінімум 8 тижнів або доти, доки на рентгенограмі не будуть визначені чіткі позитивні зміни. В подальшому рекомендована тривала (пожиттєва) підтримуюча терапія з метою попередження рецидиву захворювання флуконазолом у дозі 3 мг/кг 1 раз на добу. Дані про контрольовані дослідження, які б вказували на безпечність відміни флуконазолу, який застосовується з профілактичною метою у дітей на АРТ з імунологічною ремісією, відсутні.

2.3.3.3. Профілактика криптококозу

Первинна профілактика криптококозу не рекомендується. Вторинна профілактика флуконазолом проводиться протягом усього життя.

2.3.4. Пневмоцистна пневмонія

Пневмоцистна пневмонія (ПЦП) — опортуністична інфекція, збудником якої є *Pneumocystis jirovecii* (раніше — *Pneumocystis carinii*) — широко розповсюджений у популяції убіквітарний сапрофіт, що відноситься до грибів, хоча за аналізом ДНК має спільні біологічні риси з найпростішими.

В імунокомпетентних дітей пневмоцистна інфекція зазвичай асимптоматична або спричиняє легкий респіраторний синдром (325). Серед дітей віком 2–4 роки сироваткові антитіла до *Pneumocystis jirovecii* відзначаються майже у 80 % дітей (326).

ПЦП розвивається виключно в осіб з імунодефіцитом та залишається провідною СНІД-індикаторною інфекцією серед ВІЛ-інфікованих дітей, у першу чергу раннього віку (327).

До впровадження широкомасштабної АРТ ПЦП виявляли у 40–50 % ВІЛ-інфікованих дітей. На недугу страждали 33% дітей зі СНІДом. Максимальна кількість випадків ПЦП спостерігається на першому році життя, критичний вік щодо розвитку становить 3–6 місяців. ПЦП є провідною причиною смерті ВІЛ-інфікованих немовлят, а в 50–60 % випадках підставою для першого обстеження на ВІЛ-інфекцію (87, 269).

У дітей першого року життя рівень CD4-лімфоцитів не є прогностичною ознакою виникнення ПЦП (1В). Більшість дітей раннього віку, які захворіли на ПЦП, мали рівень CD4-

лімфоцитів більш ніж 1500 в 1 мкл. Показники CD4-лімфоцитів могли швидко знижуватися безпосередньо перед розвитком ПЦП (306).

Питома вага ПЦП у структурі СНІД-асоційованих захворювань у дітей віком до 1 року становить 57%. Впровадження широкомасштабної АРТ знизило частоту ПЦП у ВІЛ-інфікованих дітей з 1,3 % до 0,5 % і менше. Впровадження специфічної первинної профілактики також привело до значного зниження захворюваності на ПЦП (226).

2.3.4.1. Клініка та діагностика ПЦП

Захворювання починається гостро або поступово та супроводжується неспецифічними ознаками — легкий кашель, задишка, поганий апетит, втрата маси тіла. У розпалі хвороби можуть мати місце гарячка, тахіпное, диспное, кашель. Тахіпное і гіпоксемія (насичення гемоглобіну киснем — сатурація — SpO_2 менше 80 %) є найбільш типовими проявами ПЦП! Скудність аускультативної симптоматики легень на тлі дихальної недостатності вказує на ураження інтерстицію та може бути ознакою ПЦП.

У ВІЛ-інфікованих дітей часто зустрічається одночасне ураження легень *P. jiroveci* та ЦМВ. Така ко-інфекція характеризується масивним ураженням легень і тяжкими клінічними проявами (тяжка дихальна недостатність, залежність від кисню та потреба у ШВЛ). Для лікування застосовуються глюкокортикостероїди (329). Високе ВН у дитини корелює із частотою розвитку та тяжкістю перебігу ПЦП (329).

Екстрапульмонарний пневмоцистоз має місце менш ніж у 2,5 % ВІЛ-інфікованих дітей (330) та проявляється ураженням вух, очей, щитоподібної залози, селезінки, шлунка, 12-палої кишки, тонкого та товстого кишечника, печінки, підшлункової залози, кісткового мозку, нирок, лімфатичних вузлів, головного мозку.

У ВІЛ-інфікованої дитини з респіраторними розладами слід звертати увагу на зниження SpO_2 та підвищення рівня ЛДГ у крові. Специфічних рентгенологічних змін для ПЦП не встановлено, проте на користь інтерстиціальної пневмонії вказують наступні рентгенологічні ознаки (291): двобічні дифузні паренхіматозні інфільтрати, що мають вигляд «матового скла» або «ватних легень» та спочатку з'являються в області коренів легень, в подальшому поширюються на периферію до досягнення апікальних зон; часткові, вузликові або міліарні вогнища; порожнини; пневмоторакс; пневмомедіастинум. Можлива нормальна рентгенограма або легкі паренхіматозні інфільтрати.

Специфічна діагностика ПЦП передбачає визначення *Pneumocystis jirovecii* у легеневій тканині або біологічних рідинах: харкотинні, мокротинні, бронхоальвеолярній рідині, шлунковому вмісті, узятим натще (у дітей раннього віку) (331). Слід зважати на те, що діти до 10 років не спльовують, а проковтують харкотиння, тому у дітей віком до 2 років для специфічної діагностики використовують узятий натще шлунковий вміст та/або здійснюють бронхоальвеолярний лаваж. У дітей старшого віку можливо застосовувати метод отримання індукованої мокроти, що передбачає перед збиранням мокротиння після проведення інгаляції 3% розчину хлориду натрію через небулайзер. Ускладненнями процедури є нудота, блювання, бронхоспазм. Чутливість дослідження індукованого харкотиння варіює від 20 % до 90 %. Прогностична значимість негативного результату становить лише 48%. При отриманні від'ємного результату для встановлення діагнозу необхідне дослідження бронхоальвеолярного лаважу.

ДЧ дослідження бронхоальвеолярного лаважу, отриманого при бронхоскопії, варіює від 55 % до 97 %. Можливість отримання позитивного результату зберігається впродовж щонайменше 72 годин після початку лікування ПЦП, тому лікування не повинно відкладатися. Цисти на тлі лікування можуть визначатись впродовж 10 днів, у деяких хворих до 4–6 тижнів. Протипоказання до процедури — тромбоцитопенія. Ускладненнями бронхоскопії є: кровохаркання, пневмоторакс, транзиторне збільшення гіпоксії, транзиторне збільшення легневих інфільтратів у ділянці лаважу, післябронхоскопічна гарячка.

Відкрита біопсія легень (найбільш чутливий діагностичний метод) потребує проведення торакотомії, тому рутинно не рекомендується. При гістопатологічному дослідженні можна визначити альвеоли, заповнені еозинофільним безклітинним білковим матеріалом, що містить цисти та трофозоїти збудника, незначну кількість запальних клітин. Ускладнення процедури: пневмоторакс, пневмомедіастинум, кровотеча.

2.3.4.2. Лікування ПЦП

Препаратом вибору для лікування ПЦП є ТМП/СМК (триметаприм /сульфаметоксазол, котримоксазол) (1А). Дітям у віці після 2 місяців його призначають внутрішньовенно в дозі 15–20 мг/кг на добу за триметопримом і 75–100 мг/кг на добу за сульфаметоксазолом, розділивши добову дозу на 3–4 введення. Курс лікування триває 21 день (2В). Препарат вводиться довенно, тривалість інфузії 1 година (332). Після стихання гострих проявів у дітей з легкою та середньої тяжкістю формами ПЦП, за відсутності проблем із всмоктуванням і нормальними випорожненнями можна перейти на пероральний прийом препарату в лікувальній дозі до завершення тритижневого курсу. Якщо ТМП/СМК — неефективний, необхідно повторити бронхоальвеолярний лаваж або провести біопсію легені (333).

Препарати другого ряду (пентамідин, дапсон, атоваквон або кліндаміцин) призначають, якщо котримоксазол — неефективний або у дитини на нього виникає алергічна реакція (1А). Пентамідин призначають внутрішньовенно після 5–7 діб неефективного лікування ТМП/СМК. Враховуючи ризики токсичності, пентамідин не варто поєднувати з іншими протипневмоцистними медикаментами. За умови досягнення ефективності впродовж 5–7 діб лікування пентамідином, внутрішньовенне введення препарату можна замінити пероральним прийомом та продовжити терапію ПЦП до 21 дня (2С). Атоваквон — альтернативний препарат, який може використовуватись для лікування середньої тяжкості та легких форм ПЦП (2А). Дані щодо терапевтичної ефективності у дітей обмежені, рекомендована доза 15–20 мг/кг кожні 12 годин внутрішньо дітям < 3 місяців та > 24 місяців. Дітям у віці 3–24 місяці добова доза атоваквону збільшується до 45 мг/кг /доба у 2 прийоми (1В) (334). Доза для підлітків по 750 мг 2 рази на добу. Їжа сприяє всмоктуванню атоваквону, плазмова концентрація збільшується при одночасному застосуванні з флуконазолом, преднізолоном та навпаки, зменшується при сумісному використанні з ацикловіром, оплатами, цефалоспоринами, рифампіцином, бензодіазепінами. Дапсон також може використовуватись для лікування середньої тяжкості та легких форм ПЦП у дорослих (2А) (335). Дані щодо ефективності та токсичності дапсона у дітей — обмежені. Доза дапсона у підлітків становить 100 мг 1 раз на добу внутрішньо, у дітей 2 мг/кг на добу (1В) (336). Підвищення ефективності дапсону досягається при призначенні у поєднанні з ТМП/СМК (337).

Поєднання кліндаміцину з примахіном використовується для лікування ПЦП у дорослих. Дані щодо використання в педіатричній практиці обмежені. Ці ліки не призначається хворим з дефіцитом глюкозаб-фосфатдегідрогенази. Кліндаміцин призначається дітям у дозі 10 мг/кг кожні 6 годин, примахін — у дозі 0,3 мг/кг на добу.

Призначення глюкокортикостероїдів рекомендується у середньої тяжкості та тяжких випадках. Використання глюкокортикостероїдів у дітей зменшує прояви дихальної недостатності, частоту переведення дітей на ШВЛ і скорочує термін проведення ШВЛ. Зниження $PaO_2 < 70$ мм рт. ст. — абсолютне показання до призначення глюкокортикостероїдів дітям із ПЦП. Найбільш вживані режими застосування кортикостероїдів наведені в таблиці 12.

Таблиця 12

Застосування глюкокортикостероїдів у ВІЛ-інфікованих дітей при ПЦП

Період захворювання	Доза та кратність введення
Схема використання преднізолону для лікування ПЦП у дітей	
1-й — 5-й день перебігу ПЦП	1 мг/кг кожні 12 годин внутрішньовенно
6-й — 10-й день перебігу ПЦП	0,5 мг/кг кожні 12 годин внутрішньовенно
11-й–21-й день перебігу ПЦП	0,5 мг/кг 1 раз на добу внутрішньовенно
Схема використання метипреду для лікування ПЦП у дітей	
Період захворювання	Доза та кратність введення

Період захворювання	Доза та кратність введення
1-й – 7-й день перебігу ПЦП	1 мг/кг кожні 6 годин внутрішньовенно
8-й – 9-й день перебігу ПЦП	1 мг/кг кожні 12 годин внутрішньовенно
10-й – 11-й день перебігу ПЦП	0,5 мг/кг кожні 12 годин внутрішньовенно
12-й – 16-й день перебігу ПЦП	0,5 мг/кг 1 раз на добу внутрішньовенно

Окремі дослідження вказують на ефективність застосування у складних випадках препаратів сурфактанту (338). У хворих на ПЦП, як вже зазначалось, висока ймовірність одночасного ураження з ЦМВ. За відсутності ефекту від стандартного лікування ПЦП у таких випадках призначають ганцикловір.

2.3.4.3. Профілактика ПЦП

Первинна профілактика ПЦП показана:

- всім ВІЛ-інфікованим дітям та дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, з невизначеним ВІЛ-статусом у віці від 1 до 12 місяців життя, незалежно від рівня CD4-лімфоцитів (1С);
- ВІЛ-інфікованим дітям у віці 1–5 років з рівнем CD4-лімфоцитів менше 500 в 1 мкл або менше 15% (1С);
- ВІЛ-інфікованим дітям у віці 6–12 років з рівнем CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл або менше 15% (1С).

Препарат вибору профілактики ПЦП є триметоприм / сульфаметоксазол (ТМП/СМК, котримоксазол), який призначається в дозі 150 / 750 мг/м² на добу в 1 або 2 прийоми 3 рази на тиждень (3 дні підряд, або 3 рази на тиждень через день). Препарат призначається внутрішньо у лікарській формі, найбільш прийнятний для віку дитини (табл. 13).

Таблиця 13

Орієнтовні дози ТМП / СМК у різних лікарських формах для профілактики ПЦП у дітей (339)

Рекомендована доза для прийому 1 раз на добу з урахуванням віку та маси тіла	Суспензія або сироп (в 5 мл 40/200 мг)	Дитяча таблетка (20/100 мг)	Звичайна таблетка для дорослих (80/400 мг)	Подвійна таблетка для дорослих (160/800 мг)
До 6 міс (до 5 кг) 20/100 мг	2,5 мл	1 таблетка	¼ таблетки, можна змішувати з їжею	-
6 міс–5 років (5–15 кг) 40/200 мг	5 мл	2 таблетки	½ таблетки	-
6–14 років (15–30 кг) 80/400 мг	10 мл	4 таблетки	1 таблетка	½ таблетки
Старше 14 років (більше 30 кг) 160/800 мг	-	-	2 таблетки	1 таблетка

Профілактики ПЦП ТМП/СМК знижує рівень смертності ВІЛ-інфікованих дітей першого року життя більш, ніж на 43 %. Виживання більше 12 місяців у дітей на АРТ – становить 90 %, виживання більше 12 місяців у дітей, які отримують профілактику ТМП/СМК – 91 %, а виживання дітей при комбінованому використанні АРТ і ТМП/СМК становить 94%. Таке високе профілактичне значення ТМП/СМК свідчить, що дія препарату не обмежується запобіганням

розвитку ПЦП. Постійний прийом препарату знижує частоту бактеріальних інфекцій, запобігає розвитку токсоплазмозу.

Альтернативні профілактичні схеми застосовуються при розвитку ускладнень та побічних явищ на прийом ТМП/СМК і включають призначення дапсону в дозі 2 мг/кг внутрішньо щоденно (максимальна доза 100 мг на добу) або 4 мг/кг внутрішньо 1 раз на тиждень (максимальна доза 200 мг).

Профілактичний прийом ТМП/СМК дітями, народженими ВІЛ-інфікованими жінками, припиняється за умови двох негативних результатів вірусологічного дослідження, отриманих в оптимальні терміни тестування (перший результат у віці старше 1 місяця, другий результат у віці старше 3 місяців).

Дискутабельним залишається питання про припинення первинної профілактики у ВІЛ-інфікованих дітей, які отримують АРТ і відновили свій імунітет (2В).

Вторинна профілактика після перенесеної ПЦП проводиться ТМП/СМК в тій же дозі, що й первинна, і не припиняється дітям до досягнення однорічного віку (1В) (340).

Згідно з рекомендаціями CDC 2012 р., дорослим відміняють первинну та вторинну профілактику ПЦП при рівні CD4-лімфоцитів > 200 в 1 мкл протягом трьох місяців. Виняток становлять пацієнти, у яких ПЦП розвинулася при кількості CD4-лімфоцитів > 200 в 1 мкл; таким пацієнтам «доцільно» призначати вторинну хіміопрофілактику пневмоцистної пневмонії довічно.

2.4. Паразитарні захворювання

2.4.1. Токсоплазмоз

Токсоплазмоз — уроджена або набута протозойна зоонозна інфекція, яка характеризується багатосимптомністю проявів, викликається *Toxoplasma gondii*, що є найпростішим з облігатним внутрішньоклітинним паразитуванням. Природними (проміжними) господарями є ссавці, в тому числі свійські тварини, птахи, а також людина. Кінцевими господарями токсоплазму є представники родини котятчих.

Основний шлях передачі *Toxoplasma gondii* немовлятам — внутрішньоутробний, при виникненні первинної інфекції у вагітної жінки. У дітей старшого віку зараження відбувається при вживанні термічно недостатньо обробленого м'яса, при заковтуванні ооцист із забрудненою водою або їжею, а також при контакті з інфікованими кішками (341).

Ризик передачі збудника від матері до плода залежить від терміну гестації:

- 0–2 тижні — 0–1 %;
- 2–15 тижнів — 2–10 %;
- 16–31 тиждень — ризик передачі швидко зростає;
- 31–34 тижні — 60–70 %;
- перед пологами при доношеній вагітності — 75– більше 80 %.

Наслідки інфікування токсоплазмою у ранні терміни гестації — важчі, оскільки асоціюються із аномаліями розвитку (гідроцефалія, мікрофтальмія, сліпота, глухота, внутрішньомозкові кальцифікати). В результаті інфікування токсоплазмою наприкінці вагітності захворювання проявляється неонатальною хворобою з більш сприятливим прогнозом (342). При розвиткові генералізованої форми, окрім ураження ЦНС, спостерігаються лімфоаденопатія, макулопапульозний висип, гепатоспленомегалія, жовтяниця, гепатит, гематологічні порушення (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія). Слід відзначити, що більшість дітей, асимптоматичних на момент народження, можуть розвинути клінічні прояви згодом у формі токсоплазмозного хоріоретиниту та ураження ЦНС. Тяжкі наслідки для дитини відбуваються у 50 % при інфікуванні у I триместрі, у 25 % при інфікуванні у II триместрі та у 2 % при інфікуванні у III триместрі.

Ризик передачі інфекції від матері до дитини (за умови первинної інфекції під час вагітності) серед ВІЛ-негативних матерів становить 29% (343).

2.4.1.1. Клініка та діагностика токсоплазмозу

Набутий токсоплазмоз або реактивація раніше наявної латентної інфекції у дітей з імуносупресією проходить тяжко у вигляді генералізованої інфекції з виникненням енцефаліту, ретиніту, пневмонії, ураження серця, гепатиту, лімфоаденопатії. Розвиток енцефаліту супроводжується появою загальномоозкових симптомів і різноманітною вогнищевою симптоматикою. При ураженні спинного мозку виникає клініка енцефаломієліту. У ВІЛ-інфікованих дітей токсоплазмозна інфекція з ураженням ЦНС зустрічається не часто: токсоплазмозний енцефаліт становить менше 1% від всіх СНІД-індикаторних захворювань (до застосування АРТ). Токсоплазмоз мозку з появою клінічних симптомів у дітей у віці від 1 місяця відноситься до СНІД-індикаторних захворювань.

Всі ВІЛ-інфіковані вагітні жінки повинні бути протестовані на наявність токсоплазмозної інфекції (ІФА, ПЛР амніотичної рідини). Діагностика вродженого токсоплазму в антенатальний період базується на виявленні гострої інфекції у матері (наявність Ig M — можуть бути хибно-позитивні результати, сероконверсія — поява специфічних Ig G після негативного результату, збільшення титру специфічних Ig G, наявність низькоавідних Ig G) та підтвердженні інфікування плода (виявлення гідроцефалії та затримки внутрішньоутробного розвитку при УЗД, виявлення ДНК антигену *Toxoplasma gondii* в амніотичній рідині: діагностична значущість в 17–21 тиждень гестації — 93 %, після 31 тижня гестації 50 %).

Діагностика вродженого токсоплазмозу в неонатальний період базується на інформації про первинне інфікування матері та лабораторному підтвердженні інфекції у дитини. При первинному інфікуванні Ig M з'являються через 1–2 тижні від моменту інфікування і визначаються протягом декількох тижнів; у 25 % випадків вродженого токсоплазмозу тест може бути негативним. Специфічні Ig G з'являються в крові через 1–2 місяці після інфікування, їх рівень у низьких титрах утримується багато років. Виявлення специфічного Ig A демонструє 90 % чутливість; можливо виявлення Ig E. До прямих методів діагностики токсоплазмозу відноситься виявлення генетичного матеріалу збудника методом ПЛР у крові та спинномозковій рідині. Реакція бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на внутрішньоутробне інфікування може бути у 50 % новонароджених і у 100% дітей у 1 рік.

Всі діти, народжені від матерів, які мали позитивні результати серологічного обстеження на токсоплазмоз, повинні бути обстежені на наявність токсоплазмозної інфекції. Всім дітям, у яких вперше виявлені неврологічні симптоми, необхідно виключити токсоплазмозний енцефаліт. Слід враховувати, що при наявності захворювання, при дослідженні ліквору в 20–30% випадків зміни не визначаються, однак може бути плеоцитоз до 100–300 лейкоцитів в 1 мл і висока концентрація білка (10–20 г/л). Обов'язковий огляд окуліста для виключення хорио-ретиніту.

Лабораторним підтвердженням токсоплазмозу є:

- виявлення токсоплазм у забарвлених мазках крові, сечі, ліквору, біопсійного матеріалу;
- виявлення специфічних антитіл Ig M, Ig A, Ig E в сироватці крові у дітей перших 6 місяців життя; у 20–30% дітей з уродженим токсоплазмозом Ig M і Ig A не виявляються; наявність Ig G у немовлят не підтверджує діагноз токсоплазмозу, оскільки що це може бути результатом трансплацентарного проникнення материнських антитіл; виявлення в крові високоавідних Ig G дозволяє виключити недавнє первинне інфікування; низькоавідні Ig G зазвичай характерні для перших 3–5 місяців від початку інфекції, але іноді вони виробляються триваліше; проте виявлення низькоавідних Ig G не є безумовним підтвердженням факту свіжого інфікування, але є додатковим підтверджуючим свідченням серед інших серологічних тестів і клініко-анамнестичних даних;
- виявлення ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЛР із біологічних рідин (кров, ліквор); дослідження ліквору методом ПЛР на *Toxoplasma gondii* має ДЧ 50% і ДС більше 96%.
- виявлення декількох білатеральних кільцевидних вогнищ підвищеної щільності, які звично розташовані в базальних гангліях і на межі білої і сірої речовини великих півкуль. КТ і МРТ головного мозку мають визначальне значення в діагностиці токсоплазмозного енцефаліту.

2.4.1.2. Лікування токсоплазмозу

Вагітні, в яких підозрюється чи підтверджено токсоплазмоз, а також новонароджені з ймовірним або підтвердженим вродженим токсоплазмозом повинні бути проконсультовані у інфекціоніста. Ефективність лікування вагітних з гострим токсоплазмозом з метою запобігання ураженню плода є суперечливою та остаточно не доведеною (344). Більшість експертів рекомендують даний вид лікування (2В). Лікування токсоплазмозу матері під час вагітності спіраміцином знижує ризик інфікування плода з 50–60 % до 20–25%, більше у I і II триместрах, ніж у III триместрі. Терапія показана всім інфікованим новонародженим без урахування наявності чи відсутності симптомів токсоплазмозної інфекції на момент народження і дітям будь-якого віку, які мають клінічні прояви токсоплазмозу. Етіотропне лікування проводиться з використанням комбінації піриметаміну і сульфадіазину, одночасно призначається лейковорин (кальцію фолінат), що попереджає кістковомозкову токсичність піриметаміну.

Для лікування вродженого токсоплазмозу призначають комбінацію піриметамін + сульфадіазин + лейковорин: піриметамін у дозі насичення 2 мг/кг 1 раз на добу (максимум 50 мг) внутрішньо упродовж 2 днів; потім у підтримуючій дозі 1 мг/кг 1 раз на добу (максимум 25 мг) упродовж 2–6 місяців; у подальшому доза 1 мг/кг дається 3 рази на тиждень; сульфадіазин у дозі 100 мг/кг на добу внутрішньо в 2 прийоми; лейковорин у разовій дозі 5–10 мг 3 рази на тиждень. Лікування триває 1 рік (1В) (345). Враховуючи кістковомозкову токсичність піриметаміну, контроль загального аналізу крові повинен проводитися 1 раз на тиждень, коли дитина отримує піриметамін щоденно, та 1 раз на місяць, коли піриметамін дається тричі на тиждень.

При лікуванні набутого токсоплазмозу призначають комбінацію піриметамін + сульфадіазин + лейковорин: піриметамін у дозі насичення 2 мг/кг 1 раз на добу (максимум 50 мг) упродовж 3 днів, потім у підтримуючій дозі 1 мг/кг 1 раз на добу (максимум 25 мг) внутрішньо; сульфадіазин у дозі 100–200 мг/кг на добу в 4 прийоми; лейковорин в дозі 10–20 мг на добу. Лікування триває 6 тижнів до повного зникнення клінічних проявів і змін на КТ. Триваліший курс терапії можливий у разі недостатнього ефекту після 6 тижнів лікування.

Альтернативна схема (при наявності гіперчутливості до сульфадіазину): піриметамін + лейковорин + кліндаміцин (кліндаміцин у дозі 20–30 мг/кг на добу внутрішньо в 4 прийоми (максимальна разова доза 600 мг).

Призначення ТМП/СМК в дозі 15/75–20/100 мг/кг на добу внутрішньовенно або внутрішньо в 3–4 прийоми упродовж 4 тижнів є недостатньо вивченим у дітей, але можливим до застосування. Дітям з проявами енцефаліту і високим рівнем білка в лікворі (10 г/л і більше) показано призначення дексаметазону або преднізолону (в дозі за преднізолоном 1–2 мг/кг на добу).

По закінченні гострої стадії захворювання дитині призначають АРТ.

2.4.1.3. Профілактика токсоплазмозу

Первинна неспецифічна профілактика токсоплазмозу полягає у консультуванні ВІЛ-інфікованих дітей та осіб, які ними опікуються, щодо джерел та шляхів передачі токсоплазмозної інфекції. Під час консультування слід порадити виключити з асортименту недостатньо проварене або просмажене м'ясо яловичини, баранини, свинини, оленини (2С). Усе м'ясо має пройти належну термічну обробку (346). Щоразу слід ретельно мити руки після торкання сирого м'яса, занять садівництвом або городництвом. Діти не повинні вживати немиті овочі та фрукти. Кішка, як домашня тварина, не повинна виходити за межі житла. Коробка для випорожнень повинна замінюватись щодня (2С). Бажано, щоб догляд за кішкою здійснювали ВІЛ-негативні та не вагітні особи.

Первинна специфічна профілактика токсоплазмозного енцефаліту призначається серопозитивним щодо токсоплазмозу дорослим та підліткам із глибоким імунodefіцитом (CD4-лімфоцити <100 в 1 мкл) (1В) (347). У дітей не встановлено граничний рівень CD4-лімфоцитів, при якому спостерігається збільшення ризику токсоплазмозного енцефаліту. Проте дітям з рівнем CD4-лімфоцитів < 15 % та дітям старше 6 років з кількістю CD4-лімфоцитів < 100 в 1 мкл слід призначати профілактику токсоплазмозного енцефаліту (1С). Первинна

профілактика ТМП/СМК, що призначається для профілактики ПЦП, також захищає від токсоплазмозу (1В). Якщо пацієнти не переносять ТМП/СМК, альтернативний режим профілактики включає: атовакон або дапсон з /або без піремітаміну. Профілактика припиняється за умови регулярного прийому АРТ та збільшення кількості CD4-лімфоцитів >200 в 1 мкл щонайменше упродовж 3 місяців (1А) (348).

Вторинна профілактика токсоплазмозу проводиться ТМП/СМК за схемою вторинної профілактики пневмоцистної пневмонії.

2.5. Вірусні інфекції

2.5.1. Цитомегаловірусна інфекція

У дітей з ВІЛ-інфекцією високий ризик розвитку тяжкої цитомегаловірусної (ЦМВ)-інфекції у вигляді ретиніту, гепатиту, пневмонії, коліту або ураження ЦНС. Ступінь реалізації ризику залежить від кількості CD4-лімфоцитів і значно знижується на тлі успішної АРТ (222, 226, 349–352). У ВІЛ-інфікованих дітей питома вага захворювань, спричинених ЦМВ, становить 8–10%, половина з яких зумовлена ЦМВ-ретинітом. Чверть ВІЛ-інфікованих дітей, у сечі яких визначався ЦМВ, мали прояви ЦМВ-інфекції. Серед ВІЛ-інфікованих дітей, в яких встановлена реплікація ЦМВ, виживаність була нижчою у порівнянні з дітьми, в яких вона не доведена. Третина ВІЛ-інфікованих дітей виділяє ЦМВ, у тому числі 60 % хворих на СНІД. Слід відзначити, що лише 15–20% неінфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, виділяють ЦМВ.

Інфікування ЦМВ може відбуватись у будь-якому віці. ВІЛ-інфіковані діти мають ризик стати інфікованими ЦМВ раніше за не інфікованих ВІЛ дітей. Найвища частота інфікування ЦМВ спостерігається у перші 12 місяців життя, проте залишається високою упродовж перших 4 років (353). Шляхи передачі ЦМВ: вертикальний (анте- або інтранатально від матері до дитини); постнатальний при контакті зі слиною, сечею, що містять вірус; а також при трансфузії інфікованої крові або трансплантації інфікованих органів.

ЦМВ-інфекція широко розповсюджена у популяції, при цьому у більшості випадках інфікування відбувається у дитинстві. В економічно розвинутих країнах приблизно 60% населення європейської раси у дитинстві стають серопозитивними, у країнах з низьким економічним розвитком ця цифра сягає 90 %. Найбільший ризик внутрішньоутробного інфікування і розвитку тяжких клінічних форм ЦМВ-інфекції становить первинна інфекція у вагітної жінки (ризик інфікування плода — 40–50%). Факторами ризику інфікування у серонегативних жінок (які не мають Ig G до ЦМВ) є догляд за хворими дітьми, особами похилого віку, особами з імунodefіцитом. Проте первинну ЦМВ-інфекцію реєструють лише у 2–5 % вагітних. Частота клінічно вираженої вродженої ЦМВ-інфекції дорівнює 0,2 % серед дітей, народжених соціально та економічно благополучними матерями і збільшується до 2,2 % серед дітей, народжених жінками з низькими соціально-економічним статусом. У жінок з рецидивом ЦМВ у період вагітності частота перинатальної трансмісії становить 0,15–1 %. Зараженню дитини сприяє реінфікування жінки іншим штамом ЦМВ під час вагітності.

ЦМВ виділяється з грудним молоком. Ризик інфікування дитини при грудному вигодуванні матір'ю з первинною ЦМВ-інфекцією дорівнює 30–70% (354). Клінічні прояви ЦМВ-інфекції у дітей найбільш виражені при антенатальному інфікуванні. Клінічні прояви у дітей, які були інфіковані інтранатально або постнатально, зустрічаються значно рідше, а важкість проявів є суттєво меншою (355).

Інфікованість ЦМВ серед ВІЛ-інфікованих вагітних вище, ніж у загальній популяції. У жінок, інфікованих ВІЛ та ЦМВ, спостерігається більша частота виділення вірусу з шийки матки (52–59%) у порівнянні з ЦМВ-позитивними жінками, але не інфікованими ВІЛ (14–35%). Серед жінок, інфікованих ВІЛ та ЦМВ, ризик перинатальної трансмісії ЦМВ становить 4,5% (356).

2.5.1.1. Клініка та діагностика ЦМВ-інфекції

Серед антенатально інфікованих дітей 10% матимуть клінічні прояви ЦМВ-інфекції при народженні. Симптоматична вроджена ЦМВ-інфекція супроводжується значною (до 30%) летальністю та характеризується наступними проявами: затримка внутрішньоутробного розвитку, пурпура/петехії, жовтяниця, гепатоспленомегалія, хоріоретиніт, мікроцефалія, внутрішньомозкові кальцифікати, ураження слуху (357). До віддалених наслідків відносяться: приглухуватість, розумова відсталість, атрофія зорового нерва, епісиндром, розумова відсталість. Більшість дітей з вродженою ЦМВ-інфекцією не мають жодних симптомів при народженні, проте 10–15% з них розвинуть симптоми упродовж життя у формі приглухуватості, хоріоретиніту або неврологічних порушень.

ВІЛ-інфіковані діти, інфіковані й ЦМВ, мають прискорене прогресування ВІЛ-інфекції у порівнянні з дітьми, не інфікованими ЦМВ. Показано, що 53% дітей раннього віку інфікованих ВІЛ/ЦМВ мали прогресування захворювання з розвитком СНІДу або загинули до 18-місячного віку. У ВІЛ-інфікованих дітей з ЦМВ-інфекцією частіше розвивається ураження ЦНС (36%).

ЦМВ-ретиніт — найчастіший серйозний прояв захворювання у ВІЛ-інфікованих дітей (358). Його питома вага сягає 25% у структурі СНІД-асоційованих захворювань, пов'язаних із ЦМВ. Певний час ЦМВ-ретиніт у ВІЛ-інфікованих дітей раннього віку може мати безсимптомний перебіг та виявляється під час профілактичного огляду. Старші діти скаржаться на погіршення зору та плаваючі часточки в очах. Діагностика ЦМВ-ретиніту базується на клінічних проявах та дослідженні очного дна. На користь ЦМВ-ретиніту вказуватимуть інфільтрати сітківки, білого та жовтого кольору, а також крововиливи на сітківці. У ВІЛ-інфікованих дітей, в яких рівень CD4-лімфоцитів < 100 в 1 мкл, існує більший ризик розвитку ЦМВ-ретиніту. Рівень CD4-лімфоцитів у дітей раннього віку має меншу прогностичну значимість.

Генералізовані та вогнищеві ураження внутрішніх органів, спричинені ЦМВ, у ВІЛ-інфікованих дітей можуть розвиватися при відносно високому вмісті CD4-лімфоцитів. ЦМВ може вражати легені, печінку, шлунково-кишковий тракт, підшлункову залозу, нирки, придаткові пазухи носа, ЦНС (359). У дітей ЦМВ-ураження внутрішніх органів супроводжуються наступними симптомами: гарячка, повільне збільшення маси тіла, втрата раніше набутих інтелектуальних та рухових навичок, анемія, тромбоцитопенія, підвищення ЛДГ. Ураження шлунково-кишкового тракту, спричинені ЦМВ, включають ЦМВ-коліт (найчастіший прояв ураження шлунково-кишкового тракту), виразки на слизових оболонках ротоглотки та стравоходу, ураження печінки, висхідну холангіопатію, гастрит. Результати сигмоїдоскопії при ЦМВ-коліті виявляють неспецифічні ознаки у вигляді дифузної гіперемії, підслизових крововиливів, поширенні виразки слизової оболонки. Остаточо невідомо, яку роль відіграють ЦМВ або власне ВІЛ-інфекція у розвитку цих станів. Значення ЦМВ у розвитку уражень органів дихання серед ВІЛ-інфікованих дітей важко оцінити, тому що вони часто поєднуються з ураженнями, спричиненими іншими мікроорганізмами, насамперед, *P. jiroveci*. ЦМВ-пневмонія відноситься до інтерстиціальних пневмоній із поступовим розвитком задишки, сухим непродуктивним кашлем. Аускультативні зміни практично відсутні. До уражень ЦНС, спричинених ЦМВ, належать підгостра енцефалопатія, мієліт та полірадикулопатія. ЦМВ-асоційовані ураження ЦНС частіше зустрічаються у дорослих. В лікворі визначаються неспецифічні зміни: нейтрофільний плеоцитоз (50%), підвищений вміст білка (75%), гіпоглікорахія (30%). Проте до 20% дітей мають абсолютно нормальні показники ліквору (360).

Серологічні методи діагностики ЦМВ-інфекції базуються на визначенні антитіл. Враховуючи, що антитіла можуть передаватись від матері до дитини трансплацентарним шляхом, наявність Ig G до ЦМВ у дітей до 12 місяців не підтверджує діагноз. У дітей старше 12 місяців позитивний результат визначення Ig G до ЦМВ вказує на інфікованість, проте не обов'язково на активне захворювання. Щорічне визначення антитіл у раніше серонегативних ВІЛ-інфікованих дітей, починаючи з 1 року (для встановлення сероконверсії), дозволяє відібрати групу для проведення скрінінгу з ретиніту.

Молекулярно-генетичні методи базуються на визначенні вірусної ДНК (якісна та кількісна ПЛР, ДНК гібридизація). Визначення ЦМВ ДНК у лікворі шляхом ПЛР є високочутли-

вим методом діагностики захворювання. Кількісне визначення ДНК шляхом ПЛР може використовуватися для прогнозування ризику розвитку захворювання та моніторингу відповіді на лікування.

2.5.1.2. Лікування ЦМВ-інфекції

Новонародженим із ЦМВ-інфекцією, що супроводжується клінічними проявами, необхідно призначити ганцикловір у дозі 6 мг/кг кожні 12 годин протягом 14–21 дня (361), у важких випадках до 6 тижнів (362). Застосування ганцикловіру дозволяє поліпшити перебіг ураження ЦНС, зменшити ризики та інтенсивність проявів нейросенсорної приглухуватості і гепатиту (363). Основне побічне явище — нейтрпенія, яка у 48 % потребувала зменшення дози препарату, а у 7–8% випадків призначення стимуляторів лейкопоезу.

Лікування хворих із набутим дисемінованим захворюванням, що зумовлено ЦМВ, в тому числі ретиніту, також потребує призначення ганцикловіру у дозі 5 мг/кг кожні 12 годин внутрішньовенно протягом 14–21 дня. У випадку неефективності ганцикловіру призначається фоскарнет або сидофовір (препарати резерву). Доза фоскарнету 60 мг/кг x 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 14–21 дня (361). Поєднане застосування ганцикловіру та фоскарнету можливе у випадках, коли хворі не відповідають на монотерапію фоскарнетом, а також у випадках швидко прогресуючої втрати зору.

При ЦМВ-ретиніті можливе безпосереднє введення ганцикловіру або фоскарнету у скловидне тіло. Ін'єкції необхідно проводити 2 рази на тиждень. Можливі ускладнення пов'язані з технікою маніпуляції. Педіатрична доза сидофовіру не встановлена (364), доза дорослого 3–5 мг/кг на добу щоденно або переривчастим курсом, системно або у скловидне тіло. Препарат має виражену нефротоксичність, тому може призначатись водночас з пробенецидом задля мінімізації ураження нирок.

2.5.1.3. Профілактика ЦМВ-інфекції

Показання до профілактики ЦМВ-інфекції не визначені, проте вкрай важливо її раннє виявлення. Всім дітям для постановки діагнозу ЦМВ-інфекції проводять огляд очного дна при розширеній зіниці. ВІЛ-інфікованим дітям із тяжкою імуносупресією очне дно має оглядатися офтальмологом кожні 4–6 місяців для визначення наявності ретиніту. Трохи старших дітей слід опитувати на предмет наявності в очах «плаваючих» включень.

2.5.2. Інфекція, спричинена вірусом простого герпесу

Інфекція, зумовлена вірусом простого герпесу (ВПГ), дуже поширена серед дорослих. ВПГ I типу частіше є збудником лабіального герпесу. Зараження відбувається в будь-якому, але переважно в дитячому віці. Інфекція, спричинена ВПГ II типу, як правило, передається статевим шляхом. Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносії; ВПГ передається повітряно-крапельним, статевим, контактним шляхом через шкірний покрив та слизові оболонки, іноді — трансплацентарно. Характерною рисою ВПГ-інфекції у імунокомпетентних осіб є субклінічний або латентний перебіг захворювання з можливою реактивацією за певних умов. Поширеність ВПГ значно варіює в різних країнах. Доля жінок з клінічними проявами інфекції у пологах не перевищує 1%.

ВПГ I та II типу викликають перинатальне інфікування у співвідношенні випадків 1:3. Інфікування плоду і новонародженого ВПГ може відбуватися анте-, інтра- і постнатально. Трансплацентарна трансмісія збудника відбувається вкрай рідко (1 випадок на 200 000 народжених живими дітей) та спричиняє 2–3% випадків неонатальної ВПГ-інфекції. Переважна більшість новонароджених інфікується від матері у пологах контактним шляхом або висхідним шляхом при передчасному розриві навколоплідних оболонок (85–93%) або після пологів (більш ніж 10%). Неонатальна інфекція, спричинена ВПГ, виявляється в 1 з 2000–5000 новонароджених.

Найважливішими факторами ризику інтранатального інфікування плоду ВПГ є природні пологи при наявності генітальної ВПГ-інфекції у матері в останні тижні вагітності, виді-

лення вірусу зі статевого тракту під час пологів та тривалий (понад 6 годин) безводний період. При первинному інфікуванні ВПГ матері ризик інфікування дитини дорівнює 50%, поширеність — 1 випадок на 1900 народжених живими дітей. При першому епізоді загострення хронічної непервинної ВПГ-інфекції у матері ризик перинатальної трансмісії сягає 30%. При повторних епізодах загострення хронічної персистуючої ВПГ-інфекції ризик інфікування дитини дорівнює 1–5%, при безсимптомній ВПГ-інфекції у матері — ризик інфікування дитини — 0,01%.

Постнатальне інфікуванні ВПГ на першому місяці життя може відбуватися контактним або повітряно-краплинним шляхом від матері або від інших осіб, які доглядають за дитиною і мають герпетичні висипки на шкірі або слизових оболонках.

Сексуально активні підлітки мають високу ймовірність заразитися ВПГ статевим шляхом.

2.5.2.1. Клініка та діагностика ВПГ-інфекції

Вроджена ВПГ-інфекція зустрічається рідко та супроводжується ураженням шкіри, очей, ЦНС. ВПГ-інфекція у новонароджених може проявлятися у трьох клінічних формах: локалізована форма з ураженням шкіри, слизових оболонок порожнини рота і очей (до 40% випадків інфекції); герпетичне ураження ЦНС (менінгоенцефаліт, енцефаліт — у 35 % випадків); генералізована форма (25 %). Безсимптомний перебіг неонатальної інфекції зустрічається дуже рідко.

У дітей віком понад 1 місяць найчастіша форма ВПГ-інфекції — герпес обличчя і порожнини рота. Первинний герпетичний гінгівіт та стоматит характеризуються лихоманкою, дратівливістю, хворобливістю піднижньощелепних лімфатичних вузлів і поверхневими хворобливими виразками на яснах і слизовій оболонці порожнини рота та навколоротової області.

Первинна ВПГ-інфекція у ВІЛ-інфікованих дітей з імунодефіцитом може проявлятися тяжкими висипаннями на шкірі та слизових оболонках, а в деяких випадках — як дисемінована з ураженням внутрішніх органів або генералізована інфекція. У ВІЛ-інфікованих дітей більш старшого віку, які попередньо мали контакт з ВПГ, при низькому числі CD4-лімфоцитів можуть виникати клінічні прояви ВПГ-інфекції.

При тяжкому імунодефіциті можуть розвиватися герпетичний езофагіт, енцефаліт, ураження статевих органів, а також дисеміновані форми з ураженням печінки, наднирників, легень, нирок, селезінки та мозку. У ВІЛ-інфікованих дітей дебют ВПГ-інфекції припадає на вік 9–11 років; у 60–75% дітей розвивається енцефаліт, у 80% — везикулярні ураження шкіри (навіть за умови лікування можливі рецидиви протягом 6 місяців). ВПГ-гінгівіостоматит характеризується рецидивуючим перебігом, тяжкість визначатиметься ступенем імуносупресії. Цій категорії пацієнтів притаманні: більша частота рецидивів, тяжкий перебіг (аналогічний первинному епізоду ВПГ), ймовірність утворення виразок, рубців. ВПГ-езофагіту властиві наступні ознаки: порушення ковтання, біль за грудиною, неспокій, блювання. Ураження стравоходу розвивається при тяжкій імуносупресії. Перебіг герпетичного енцефаліту зазвичай тяжкий, супроводжується ураженням нейронів та розвитком стійких резидуальних змін.

Діагностика ВПГ-інфекції здійснюється шляхом виявлення у дитини типових клінічних ознак. При підозрі на герпетичний енцефаліт кращим методом діагностики є ПЛР на ДНК ВПГ (365). Виділити вірус зі спинномозкової рідини в культурі зазвичай не вдається. Для підтвердження діагнозу герпетичного езофагіту потрібно езофагоскопія з біопсією і гістологічним дослідженням біоптату (виявляються багатоядерні гігантські клітини з вірусними включеннями в ядрах).

2.5.2.2. Лікування ВПГ-інфекції

Терапія неонатальної ВПГ-інфекції проводиться ацикловіром, раннє призначення якого забезпечує сприятливий прогноз. Новонародженим, незалежно від форми захворювання, призначають ацикловір у разовій дозі 20 мг/кг на добу тричі (кожні 8 годин) шляхом повільної (протягом 1 години) доведеної інфузії. Тривалість курсу лікування ацикловіром визначається формою захворювання: лікування локалізованого ураження шкіри і слизових оболо-

нок проводять 14 діб, а лікування менінгоенцефаліту і генералізованої форми інфекції — як мінімум 21 добу; при наявності енцефаліту ацикловір продовжують вводити внутрішньовенно до отримання негативного результату обстеження спинномозкової рідини методом ПЛР. При ураженні ВПГ очей, окрім парентерального введення ацикловіру, доцільно призначати мазь для очей, яка містить ацикловір, кожні 2–3 години 2–7 діб, потім кожні 4 години — ще 7 діб. Генералізований герпес у дітей більш старшого віку також вимагає внутрішньовенного введення ацикловіру у дозі 10 мг/кг або 500 мг/м² x 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 21 дня. При локалізованому ураженні шкіри і слизових оболонок у дітей і при генітальному герпесі у підлітків достатньо прийому ацикловіру внутрішньо. Препаратами резерву є валацикловір і фамцикловір, але якщо вірус набуде стійкість до ацикловіру, ці два препарати теж виявляться неефективними; у таких випадках необхідно застосовувати фоскарнет або цідофовір. Фоскарнет застосовують для лікування ацикловір-резистентної ВПГ-інфекції в дозі 120 мг/кг на добу в 2–3 прийоми внутрішньовенно повільно (366–374).

2.5.2.3. Профілактика ВПГ-інфекції

Профілактика ВПГ інфекції у новонароджених включає своєчасне виявлення і лікування вагітних з генітальним герпесом, а також вибір раціональної тактики розродження. Жінкам з первинним клінічним епізодом генітального герпесу менш ніж за 6 тижнів до пологів показане проведення планового кесаревого розтину до розриву навколоплідних оболонок або не пізніше, ніж упродовж 4 годин після вилиття навколоплідних вод. У цьому випадку ризик захворювання неонатальним герпесом зменшується у 10 разів (375).

Не рекомендується профілактичне призначення ацикловіру новонародженим, народженим матерями з герпетичною інфекцією, у яких не виявлено клінічних проявів ВПГ-інфекції.

У зв'язку з можливістю інфікування дітей після народження дорослих (мати, члени родини, медичний персонал) осіб із клінічними проявами герпетичної інфекції не слід допускати до догляду за новонародженими дітьми.

ВІЛ-інфікованим дітям більш старшого віку первинна профілактика ВПГ-інфекції не рекомендується.

При частих і тяжких рецидивах ВПГ-інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей слід проводити профілактику ацикловіром (376). Ряд досліджень вказують на ефективність цього заходу. Якщо у хворого спостерігається біль ніж 3–6 тяжких епізодів ВПГ-інфекції на рік, йому призначається профілактика рецидивів за схемою: ацикловір у дозі 300 мг/м² 2–3 рази на день внутрішньо протягом тривалого часу.

Використання презервативів знижує ризик генітального герпесу у сексуально активних підлітків.

2.5.3. Інфекція, спричинена вірусом *Varicella-zoster*

Варицела-зостер вірус (ВЗВ, *Varicella-zoster*) викликає вітряну віспу (первинна інфекція) і оперізувальний лишай (вторинна інфекція, що розвивається в результаті активації латентної ВВЗ-інфекції в осіб, які раніше хворіли на вітряну віспу). У ВІЛ-інфікованих дітей з низьким числом CD4-лімфоцитів вітряна віспа протікає тяжко і становить загрозу для життя.

Щороку, до запровадження в США вакцинації проти ВЗВ, на вітряну віспу хворіли 9% дітей до 10 років. У більш ніж у 95% дорослих можна визначити антитіла до цього збудника; приблизно 5% жінок репродуктивного віку — серонегативні та сприйнятливі до вітряної віспи; на 1000 пологів реєструється 5 випадків вітряної віспи та 2 випадки оперізувального лишая.

2.5.3.1. Клініка та діагностика ВЗВ-інфекції

Трансплацентарне ураження плода відбувається у 5–12% випадків захворювання матерів у перші 20 тижнів гестації, характеризується розвитком ембріофетопатії (ураження шкіри — шрами, відсутність шкіри, гіпопігментація, бульозний висип на шкірі; вади розвитку ЦНС — мікроцефалія, гіпоплазія окремих структур мозку; ураження очей — анофтальмія, анізокорія, атрофія зорового нерва, катаракта і хоріоретиніт; аномалії скелета — однобічна гіпоплазія

верхніх і нижніх кінцівок, дегенерація, аномалії суглобів, відсутність усіх чи кількох пальців, скорочені або рудиментарні пальці, клишоногість; інші аномалії — гідронефроз, мегауретер, розширення стравоходу, стеноз або атрезія різних відділів кишок).

При виникненні інфекції у матері у період за 5 днів до пологів — перші 2 дні після пологів 17–30% новонароджених дітей можуть розвинути неонатальну вітряну віспу. Це захворювання стає можливим, якщо серонегативна жінка була у контакті з хворим на вітряну віспу в останні 3 тижні вагітності; збудник передається трансплацентарно, висхідним шляхом напередодні пологів або контактним шляхом у пологах. Вроджена неонатальна вітряна віспа проявляється типовими висипаннями та інфекційним токсикозом (млявість, неспокій, відсутність апетиту, блювання, часті рідкі випорожнення, підвищення температури тіла) в перші 6–12 днів життя дитини. Якщо висипання та інші клінічні прояви захворювання з'явилися у дитини через 12 днів після пологів, то це свідчить про постнатальне інфікування. У 20–50% новонароджених дітей, інфікованих ВЗВ перинатально, перебіг вітряної віспи ускладнюється пневмонією, бактеріальними інфекціями шкіри, іноді — токсичним шоком, енцефалітом, менінгоенцефалітом, гепатитом тощо. Летальність серед цих дітей сягає 20–50%.

Набута ВЗВ-інфекція у ВІЛ-інфікованих дітей поділяється на первинну, хронічну вітряну віспу та оперізувальний лишай. Перебіг первинної вітряної віспи залежить від імунного статусу дитини. Діти з нормальним рівнем CD4-лімфоцитів мають перебіг захворювання аналогічний не інфікованим ВІЛ дітям. Діти зі зниженими рівнями CD4-лімфоцитів мають тяжкий, з високою частотою ускладнень або хронічний перебіг захворювання. Хронічна вітряна віспа супроводжується безперервною появою нових елементів висипки протягом більш ніж 1 місяця. Зустрічається у 14% ВІЛ-інфікованих дітей з проявами ВЗВ-інфекції. Первинна висипка може ускладнюватися некрозами, утворенням виразок, трансформуватися у кірки, ділянки гіперкератозу. Елементи висипу, що з'являються пізніше, можуть бути атиповими, позбавленими везикулярного компонента.

У ВІЛ-інфікованих дітей частіше, ніж серед неінфікованих ВІЛ дітей, після перенесеної вітряної віспи зустрічається оперізувальний лишай. Зона висипань може охоплювати декілька дерматомів. Інколи спостерігається симетричне ураження. Захворювання може рецидивувати з розповсюдженням елементів висипу по усьому тілу (377, 378).

Вітрянкова пневмонія у ВІЛ-інфікованих дітей протікає тяжко, з гіпоксемією і дифузними сітчасто-вузликковими змінами на рентгенограмі легенів.

До рідких форм ускладнень вітряної віспи відноситься ретиніт та прогресуючий енцефаліт. Щодо ретиніту, спричиненого ВЗВ, то його важко розрізнити від хоріоретиніту, спричиненого ЦМВ. Вітрянковий енцефаліт зазвичай протікає без висипки, характеризується симптомами ураження мозочка (на перший план виходять атаксія, тремор і запаморочення), лихоманкою, головним болем, блюванням і сонливістю (379).

Діагностика ВЗВ-інфекції здійснюється на основі клінічних проявів (генералізована або локалізована в межах дерматоми везикулярна висипка) та мікроскопії матеріалу, отриманого з вогнищ інфекції. Матеріал із вогнищ досліджується методами прямої імунофлюоресценції забарвлення за Гімзою (препарат Тцанка) або за імунопероксидазною методикою. Збільшення титрів антитіл у динаміці від початку хвороби до одужання, а також виявлення специфічних Ig M (не дозволяє диференціювати первинну інфекцію та рецидив) підтверджують діагноз.

2.5.3.2. Лікування ВЗВ-інфекції

ВІЛ-інфікованим дітям з низьким рівнем CD4-лімфоцитів, які захворіли на вітряну віспу з лихоманкою та некротизованими елементами, призначають ацикловір внутрішньовенно у дозі 10–20 мг/кг на добу тричі (кожні 8 годин), тривалість внутрішньовенної інфузії 1 година. Тривалість лікування — 7 діб після появи останнього елементу сипу.

У випадках нетяжких уражень та у дітей з нормальними (незначно зниженими) рівнями CD4-лімфоцитів препарат призначається внутрішньо у дозі 20 мг/кг 4 рази на добу (максимальна добова доза 800 мг) упродовж 7–10 днів або щонайменше до того часу, коли протягом 48 годин не з'являться нові висипи.

Введення ацикловіру слід розпочинати якомога раніше після початку захворювання. Нові ураження можуть продовжувати з'являтися протягом 72 годин від початку застосування ацикловіру. Припинення захворювання (утворення кірочок) відбувається протягом 5– днів.

У випадку, коли нові ураження з'являються незважаючи на застосування ацикловіру, слід думати про інфікування ацикловір-резистентними штамми ВЗВ. Препаратами резерву є фоскарнет і ганцикловір, проте застосовуються вони рідко.

2.5.3.3. Профілактика ВЗВ-інфекції

Вітряною віспою хворіють майже всі діти, тому практично неможливо вберегти дитину від зараження. Ризик цієї інфекції найбільш високий у ВІЛ-інфікованих дітей з низьким рівнем CD4-лімфоцитів. Згідно з Національним календарем щеплень, ВІЛ-інфікованим дітям за станом здоров'я рекомендується імунізація проти вітряної віспи за умови відсутності імуносупресії (дітям старше 12 місяців життя до 12 років одноразово; в осіб віком 13 років і старше — дворазово з 4-тижневим інтервалом) (73). Вакцину проти вітряної віспи не призначають ВІЛ-інфікованим дітям з ознаками імуносупресії середнього і важкого ступеня. Вакцинацію проти вітряної віспи проводять тільки ВІЛ-інфікованим дітям, у яких немає клінічних проявів імуносупресії або вони слабо виражені (рівень CD4-лімфоцитів > 25 %). Вакцинація проти вітряної віспи необхідна не інфікованим ВІЛ членам сім'ї, які не мають імунітету проти вітряної віспи, для запобігання можливій передачі вірусу їх ВІЛ-інфікованим дітям.

ВІЛ-інфікованій дитині з низьким рівнем CD4-лімфоцитів упродовж 96 годин після контакту з хворим на вітряну віспу або оперізувальний лишай проводиться післяконтактна профілактика противітрянковим імуноглобуліном. Якщо специфічного імуноглобуліну немає, через 10 днів після контакту призначають профілактику ацикловіром.

2.5.4. Інфекція, викликана вірусом гепатиту В

Серед ВІЛ-позитивних дітей інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ) зустрічається частіше, ніж серед ВІЛ-негативних. Рівень інфікованості ВГВ серед ВІЛ-інфікованих дітей сягає 20%. Найчастішим шляхом зараження дітей ВГВ є вертикальний. ВІЛ-інфіковані діти можуть інфікуватись при народженні або згодом у родині, де один або обоє батьків інфіковані ВГВ. Вірус передається при ін'єкційному вживанні наркотиків та статевим шляхом. Жіноча стать є певним фактором ризику зараження гепатитом В. Так, рівень інфікованості ВГВ ВІЛ-негативних дівчаток у двічі вище за середній показник у загальній популяції. У ВІЛ-інфікованих дівчаток відповідний показник у 7 разів вищий за середній популяційний рівень.

Окрім зазначених, ВГВ також передається контактним шляхом, при трансфузіях інфікованої крові та її продуктів або трансплантації інфікованих органів.

2.5.4.1. Клініка та діагностики вірусного гепатиту В

У ВІЛ-інфікованих дітей інфікування ВГВ може призводити до розвитку хронічного вірусного гепатиту В. Проте незалежно від ВІЛ-статусу вік дитини є провідним фактором ризику розвитку хронічного гепатиту В. Ризик розвитку хронічного вірусного гепатиту В вище при ранньому інфікуванні. Найвищий — 90% у дітей, інфікованих на першому році життя; у дітей віком 1–5 років та підлітків ймовірність розвитку хронічного гепатиту В становить 6 %.

Клінічні прояви хронічного вірусного гепатиту В: астеновегетативний, диспептичний синдроми (прояви залежать від фази інфекційного процесу, тривалості захворювання, ступеня активності патологічного процесу); больовий абдомінальний синдром (як правило, при супутній патології органів травлення — хронічні захворювання гастродуоденальної зони, хронічний холецистит). Хронічний вірусний гепатит В призводить до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. У дітей, інфікованих ВГВ при народженні (без ВІЛ-інфекції), ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми протягом життя сягає 50% для чоловіків та 20% для жінок.

Визначення HBsAg в крові дитини вказує на те, що вона інфікована ВГВ. Збереження HBsAg в крові дитини понад 6 місяців вказує на хронічний перебіг вірусного гепатиту В.

Визначення антитіл до HBsAg вказує на раніше перенесену інфекцію або вакцинацію (протективні антитіла, що попереджають розвиток захворювання). Відсутність протективних антитіл у щепленої дитини вимагає проведення ревакцинації.

Визначення HBeAg антигену вказує на активну реплікацію ВГВ. Визначення ДНК ВГВ укажує на реплікацію збудника. Якісне визначення ДНК ВГВ достатнє для діагностики, кількісне — для визначення відповіді на лікування.

Біохімічні маркери, а саме: підвищені рівні АЛТ вказують на наявність цитолізу, не відбивають ступінь морфологічних змін і можуть мати позапечінкове походження. При виявленні у ВІЛ-інфікованої дитини, інфікованої ВГВ, підвищеного рівня трансаміназ також слід розглядати інші причини цього (наявність інших збудників, що викликають гепатит, медикаментозна токсичність та ін.).

При наявності хронічного вірусного гепатиту В єдиний метод, що дозволяє достовірно оцінити ступінь морфологічного ураження печінки, остаточно встановити діагноз та визначити показання до проведення терапії — дослідження біоптату печінки.

2.5.4.2. Лікування вірусного гепатиту В

Даних про лікування ВІЛ-інфікованих дітей з вірусним гепатитом В вкрай мало. Ситуація ускладнюється тим, що лише деякі (але не всі) противірусні препарати, що використовуються для лікування ко-інфекції ВІЛ/ВГВ, активні у відношенні обох збудників. Отже, якщо комбінована терапія, спрямована проти одного вірусу та містить тільки один препарат, активний щодо іншого вірусу, це може спричинити розвиток лікарської стійкості другого вірусу. Типовий приклад: у схемі «ЗТС + АВС + NVP» ламівудин, активний щодо ВІЛ і ВГВ, тоді як АВС і NVP цієї властивості не мають. Таким чином, стандартна схема АРТ у немовлят містить тільки один препарат, активний відносно ВГВ (ЗТС). При призначенні її дитині з ко-інфекцією ВІЛ / ВГВ можлива поява штамів ВГВ, стійких до ЗТС.

Показання до лікування та схеми лікування вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дітей ґрунтуються на рекомендаціях для дорослих, інфікованих ВІЛ та ВГВ, і для дітей з вірусним гепатитом В, не інфікованих ВІЛ (380, 381).

Лікування вірусного гепатиту В починають за наступними показаннями:

- постійна реплікація ВГВ: концентрація ДНК ВГВ перевищує 2000 МО/мл;
- дитина має позитивні результати тесту на HBeAg;
- стійке збільшення активності трансаміназ, що перевищують щонайменше удвічі верхню межу норми протягом понад 6 місяців динамічного нагляду та за умови відсутності ознак спонтанного одужання (поява антитіл до HBeAg, що, зазвичай, передують зникненню антигену ВГВ);
- наявність запальних змін в біоптатах печінки (враховується, але не є основною умовою щодо вирішення питання про призначення лікування вірусного гепатиту В).

З урахуванням вказаних критеріїв щодо лікування вірусного гепатиту В і стандартних критеріїв щодо лікування ВІЛ-інфекції можливі чотири клінічні ситуації.

1. Дитина не потребує лікування ні ВІЛ-інфекції, ні вірусного гепатиту В: слід продовжити медичний нагляд.
2. Дитина потребує лікування вірусного гепатиту В, але не потребує лікування ВІЛ-інфекції: у цьому випадку слід розпочати стандартну терапію хронічного вірусного гепатиту В, як і при відсутності ВІЛ-інфекції, а саме: призначити комбінацію α -інтерферону з адефовіром або без нього. Не слід призначати препарати проти ВГВ, що мають активність щодо ВІЛ (ЗТС, FTC, TDF, ентекавір), оскільки вони можуть призвести до виникнення у ВІЛ мутацій стійкості до АРВ-препаратів, що надалі ускладнить лікування ВІЛ-інфекції.
3. Дитина потребує лікування ВІЛ-інфекції, але не потребує лікування вірусного гепатиту В: у цьому випадку необхідно уникати схем АРТ, що містять лише один препарат, активний відносно ВГВ (ЗТС, FTC, TDF), оскільки вони можуть призвести до виникнення у ВГВ мутацій стійкості, що надалі ускладнюватиме лікування гепатиту В. Слід призначати схеми АРТ, що містять два препарати, які мають активність про-

ти ВГВ. Наприклад, у режимах АРТ на основі ІП або ННІЗТ можна призначати комбінацію ЗТС + TDF або FTC + TDF. Це дозволить запобігти виникненню мутацій стійкості у ВГВ і забезпечить ефективне лікування обох інфекцій.

4. Дитина потребує лікування як ВІЛ-інфекції, так і вірусного гепатиту В: якщо дитина раніше не отримувала ЗТС або FTC, призначають схему АРТ, що містить один з цих препаратів у комбінації з TDF (якщо вік дитини дозволяє це зробити). Якщо дитина раніше отримувала ЗТС або FTC без TDF і у неї триває реплікація ВГВ, слід припустити, що вірус набув стійкість до цих препаратів. У схемі АРТ ЗТС і FTC можна зберегти (за умови ефективності лікування ВІЛ-інфекції), але вони не будуть активні проти ВГВ, для лікування якого потрібно використовувати інші активні препарати.

2.5.4.3. Профілактика вірусного гепатиту В

З метою запобігання вертикальній трансмісії ВГВ необхідно вживати наступних заходів:

- обстеження усіх вагітних жінок на HBsAg;
- HbsAg-негативним жінкам слід проводити визначення HBsAg в динаміці протягом вагітності, в тому числі перед пологам;
- вакцинації для профілактики вірусного гепатиту В підлягають усі новонароджені за схемою: 0 (перша доба) — 1–6 місяців життя дитини (73);
- ВІЛ-інфікованих дітей, які з певних причин не були щеплені відразу після народження, необхідно вакцинувати якомога раніше.

Усі ВІЛ-інфіковані діти та їх батьки повинні бути обстежені на наявність ВГВ і ризику інфікування. Дітям, не інфікованим ВГВ, показана вакцинація (якщо вони не були інфіковані раніше), проте у ВІЛ-інфікованих дітей вакцина менш ефективна. В середньому, лише у 25–35 % ВІЛ-інфікованих дітей, щеплених проти ВГВ, визначаються протективні антитіла у захисних титрах. Діти раннього віку та з вищими рівнями CD4-лімфоцитів краще відповідають на щеплення (380–382).

Щеплені проти ВГВ ВІЛ-інфіковані діти, які не відповіли на повний цикл щеплення утворенням антитіл у захисному титрі, мають бути ревакциновані. Для цього слід контролювати динаміку зростання титру анти-HBsAg. Це особливо важливо зробити у підлітковому віці перед початком статевого життя, коли ризик зараження ВГВ збільшується.

2.5.5. Інфекція, викликана вірусом гепатиту С

Вірус гепатиту С (ВГС) спричиняє хронічний гепатит С, поширеність якого серед ВІЛ-інфікованих дітей у розвинених країнах є вищою, ніж у загальній популяції; у деяких дослідженнях рівень серопозитивних дітей щодо ВГС дорівнює 1,5 % (383). Інфікування дорослих людей відбувається через кров і її продукти, при вживанні ін'єкційних наркотичних речовин, при інвазивних маніпуляціях. Статевим шляхом ВГС передається рідше, ніж ВГВ. До 1992 р. гемотрансфузія була основним джерелом зараження дітей ВГС: 3% немовлят, які отримували переливання крові та її препаратів у період 1975–1992рр. під час перебування у відділеннях інтенсивної терапії, у подальшому в їх крові виявляли антитіла до ВГС (384). Проте у 1992 році ситуація критично змінилась завдяки впровадженню другої генерації ІФА та поліпшенню якості контролю за препаратами крові. На сьогодні найчастішим шляхом інфікування дітей ВГС є вертикальна трансмісія. Трансплацентарна передача і трансмісія у пологах ВГС відбувається у 3–7 % випадків інфекції у матері. (385).

ВІЛ-інфіковані матері, які також інфіковані ВГС, частіше передають вірус гепатиту С своїм дітям, ніж ВІЛ-негативні жінки. Ризик підвищується у випадках високої концентрації РНК ВІЛ у матері та при систематичному вживанні матер'ю внутрішньовенних наркотиків (386–396). Ризик передачі ВГС від ВІЛ-інфікованої матері до дитини знижується, якщо мати отримує АРТ (397). Грудне вигодовування та генотип ВГС у матері не впливають на ризик вертикальної трансмісії ВГС.

2.5.5.1. Клініка та діагностика вірусного гепатиту С

Після перинатального інфікування транзиторне носійство ВГС із «спонтанним очищенням» до 12-місячного віку виявляється у 20 % дітей; безсимптомна хронічна інфекція спостерігається у 40–60%, інфікованих перинатально. У третини дітей розвивається хронічна активна ВГС-інфекція, яка супроводжується підвищенням трансаміназ та постійною віремією. При цьому гістологічні зміни у печінці при ВГС можуть мати місце навіть за умови відсутності клінічних проявів, нормального рівня трансаміназ і низької віремії (398). Після перинатального інфікування ВГС частота гепатоцелюлярної карциноми у дорослому віці сягає 1–4% (399–402). У дорослих людей «спонтанне очищення» після доведеного зараження спостерігається з частотою 15–40% випадків (403). При перинатальному інфікуванні ВГС разом з вірусом передаються материнські антитіла. Елімінація материнських антитіл до ВГС спостерігається у 32–47% дітей віком 9 місяців та у 100% дітей віком 18 місяців. Виявлення генетичного матеріалу ВГС у дитини до 18-місячного віку також не є остаточним підтвердженням діагнозу ВГС-інфекції. При інфікуванні ВГС у 50% дітей спостерігається хронічна асимптоматична інфекція, яка характеризується періодичною віремією, інколи — збільшенням печінки, зазвичай нормальними біохімічними показниками. При цьому у перші 2 роки життя досить часто спостерігається підвищення рівня трансаміназ (398). Транзиторне носійство із «спонтанним очищенням» встановлюється на підставі негативного результату ПЛР РНК ВГС, наявності анти ВГС Ig G у сироватці крові та за умови відсутності клінічних проявів гепатиту у віці 12–18 місяців, в той час як до 12 місяців визначались позитивні результати ПЛР РНК ВГС та антитіла класу Ig G проти ВГС.

Хронічний вірусний гепатит С — захворювання, яке викликається ВГС і формується упродовж 6 місяців після перенесеного гострого гепатиту С за умови циркуляції в організмі РНК ВГС протягом цього часу. Перебіг частіше безсимптомний, з періодичним підвищенням рівня трансаміназ в крові. Підтверджують наявність вірусного гепатиту С наявність анти-ВГС Ig G (у віці після 18 місяців при перинатальному інфікуванні).

У клінічній картині хронічного вірусного гепатиту С переважає синдром хронічної неспецифічної інтоксикації (підвищена втома, дратівливість, емоційна лабільність, зниження пам'яті), в генезі якої провідна роль належить ендотоксикозу і вегетативним розладам, рідше є прояви диспептичного синдрому (зниження апетиту, періодична гіркота в роті або нудота). Больовий абдомінальний синдром характерний для хворих з супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Об'єктивні ознаки захворювання: помірна гепатомегалія, пальмарна еритема у хворих з низькою та помірною активністю запального процесу; жовтяниця, малі печінкові ознаки, гепатоспленомегалія; носові кровотечі виявляються при високій активності процесу в період загострення хвороби.

У дітей з хронічною ВГС-інфекцією, яким було проведено біопсію печінки, зазвичай виявляються легкі або помірні зміни у структурі гепатоцитів, ділянки запалення та некрозу (400). Проте інколи у дітей можуть спостерігатись тяжкі ураження печінки (404). Із розвитком фіброзу корелює збільшення гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ); збільшення трансаміназ більшою мірою вказує на запалення.

При ко-інфекції ВІЛ/ВГС у дорослих прискорюється розвиток цирозу печінки та порушення функції печінки. Стосовно ко-інфекції ВІЛ/ВГС у дітей такі дані відсутні. ВГС-інфекція прискорює перебіг ВІЛ-інфекції у дорослих, у дітей це питання остаточно не з'ясовано. Лише два дослідження з цього приводу вказують на прискорення прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, збільшення ризику летальності у порівнянні з дітьми, які страждали тільки на ВІЛ-інфекцію (405, 406)

З метою встановлення діагнозу ВГС-інфекції та визначення показань до лікування хронічного гепатиту ВІЛ-інфікованим дітям слід провести визначення антитіла до ВГС. У пацієнтів з гострим гепатитом С антитіла до ВГС можуть не виявлятися протягом перших 3–8 тижнів після інфікування. Виявлення антитіл до ВГС вказує на гостру, хронічну або перенесену у минулому ВГС-інфекцію. За наявності хронічної ВГС-інфекції антитіла тривалий час циркулюють в організмі. У випадку елімінації ВГС (спонтанно або внаслідок противірусної терапії) титри антитіл можуть знижуватися аж до повного зникнення. ВІЛ-інфекція може послабити антитілоутворення у відповідь на ВГС-інфекцію, тому для виявлення антитіл до

ВГС у пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ необхідно використовувати тест-системи ІФА другого або третього покоління. За наявності тяжкого імунodefіциту, зумовленого ВІЛ, антитіла до ВГС можуть не визначатися, навіть коли у пацієнта спостерігаються відхилення біохімічних показників крові або клінічні ознаки хвороби печінки. У таких випадках рекомендується проведення визначення РНК ВГС у крові методом ПЛР.

У випадку виявлення антитіл до ВГС необхідно провести визначення РНК ВГС для підтвердження або виключення активної реплікації ВГС. РНК ВГС може виявлятися в крові упродовж 1–3 тижнів після зараження та передувати серологічній відповіді на ВГС (403). Персистенція РНК ВГС у крові понад 6 місяців свідчить на користь хронічного вірусного гепатиту С. ПЛР дозволяє визначити РНК ВГС якісним або кількісним методами. Для встановлення діагнозу достатньо якісного аналізу. Кількісний аналіз (визначення ВН) має значення у випадку вирішення питання щодо призначення протівірусного лікування ВГС-інфекції та моніторингу його ефективності. Високе ВН ВГС (понад 800 000 МО/мл) асоціюється з нижчою ймовірністю досягнення стійкої вірусологічної відповіді після завершення лікування.

Для прогнозування відповіді на лікування необхідно визначити генотип ВГС. Генотипи 1 та 4 вважаються прогностично несприятливими та асоціюються з нижчою ймовірністю досягнення СВВ у результаті лікування.

2.5.5.2. Лікування вірусного гепатиту С

Доказів, які обґрунтовують лікування дітей з гепатитом С, дуже мало, а про лікування дітей з ВІЛ-інфекцією і вірусним гепатитом С — ще менше. Лікування вірусного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих дітей має суттєві складності. Препаратів із перехресною активністю немає, але немає і ризику виникнення лікарської стійкості. Головні завдання медичного ведення ВІЛ-інфікованих дітей з ВГС-інфекцією — визначити відповідний час для початку лікування та запобігати лікарській взаємодії.

Для лікування ВГС-інфекції у дорослих рекомендується пегільований α -інтерферон у поєднанні з рибавірином. Успішність лікування у дорослих підвищують: певні генотипи ВГС (генотипи 2 і 3 є сприятливими, а генотипи 1 і 4 є несприятливими), низьке ВН РНК ВГС в крові, підвищена активність трансаминаз і відсутність фіброзу печінки (407). Збережений імунітет та високий рівень CD4-лімфоцитів вважаються сприятливими прогностичними факторами, тому хворим із ко-інфекцією на ВІЛ/ВГС доцільно розпочинати АРТ якомога раніше. У дітей більш старшого віку фактори ризику прогресування хвороби не встановлені.

Не інфікованим ВІЛ дітям лікування вірусного гепатиту С рекомендується відкласти до досягнення ними трирічного віку (2С), оскільки до цього часу вірус може відбутися спонтанне очищення. Лікування ВГС-інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей слід проводити під керівництвом підготовленого спеціаліста. Схема лікування повинна включати пегільований α -інтерферон і рибавірин (2С). На жаль, до теперішнього часу достатнього наукового підґрунтя щодо лікування ВГС-інфекції у дітей немає, також не сформульовано чітких показань до терапії.

Основною метою проведення лікування хронічного вірусного гепатиту С є елімінації ВГС з крові пацієнта, що призводить до припинення прогресування хронічного гепатиту та регресу ураження печінки. За даними досліджень, стійка вірусологічна відповідь у більшості пацієнтів асоціюється з елімінацією вірусу, поліпшенням гістологічної картини, зниженням ризику розвитку термінальних стадій захворювання печінки (406).

Порядок підготовки дитини до лікування ВГС-інфекції збігається з відповідним порядком у дорослих (Додаток 13):

- у випадку виявлення антитіл до ВІЛ та ВГС слід провести визначення РНК ВГС якісним або кількісним методом;
- за наявності у крові РНК ВГС слід провести визначення генотипу ВГС та кількісне визначення РНК ВГС у крові;
- при 2 та 3 генотипі ВГС показане лікування гепатиту С;
- у випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та низького ВН ВГС (\leq 800 000 МО/мл) показане лікування без проведення гістологічного дослідження печінки;

- у випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та високого ВН ВГС (> 800000 МО/мл) слід провести біопсію печінки. Якщо ступінь фіброзу за результатами гістологічного дослідження печінки становить F0–1 (легкий фіброз) за шкалою METAVIR, пацієнту показано подальший медичний нагляд і повторне гістологічне дослідження печінки через 3 роки. Проведення противірусного лікування хронічного вірусного гепатиту С у таких випадках можна відстрочити через низьку ймовірність досягнення стійкої вірусологічної відповіді;
- у випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та високого ВН ВГС (> 800 000 МО/мл) при ступені фіброзу за результатами гістологічного дослідження печінки F2–4 (помірний або важкий ступінь фіброзу) за шкалою METAVIR (Додаток 14), лікування хронічного вірусного гепатиту С слід починати негайно;
- у випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та відсутності можливості проведення біопсії печінки або відмови хворого від біопсії, необхідно починати противірусне лікування хронічного вірусного гепатиту С, зважаючи на більш швидке прогресування фіброзу печінки при гепатиті С в інфікованих ВІЛ, але у даній ситуації слід очікувати нижчу ймовірність досягнення стійкої вірусологічної відповіді в результаті лікування.

Додаткові діагностичні заходи при вирішенні питання щодо проведення лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих дітей включають:

- загальний аналіз крові та сечі;
- визначення кліренсу креатиніну, дослідження глюкози крові;
- визначення стану та функції щитоподібної залози: тиреотропний гормон (ТТГ), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ), антитіла до тиреопероксидази (АТПО) — за можливості, за неможливості — УЗД щитоподібної залози (противірусна терапія може спричинити загострення або розвиток захворювання щитоподібної залози у формі тиреопатії);
- визначення титру аутоантитіл до гладких м'язів (ASMA), мікросомальних антигенів печінки та нирок (анти-LKM-1), антинуклеарних антитіл (ANA) з метою виключення аутоімунного компонента;
- визначення рівня сироваткового заліза (перевантаження печінки залізом знижує ефективність противірусної терапії);
- електрокардіографія;
- оцінка психічного статусу: застосування інтерферону (ІФН) може викликати депресію або спричинити її загострення;
- діагностика туберкульозу (туберкульоз та ІПСШ слід лікувати до початку противірусної терапії хронічного гепатиту С);
- виявлення інших вірусних захворювань печінки (вірусний гепатит В, гепатит дельта);
- тест на вагітність сексуально активним дівчатам підліткового віку (рибавірин властивий виражений тератогенний ефект, тому слід використовувати надійні методи контрацепції під час лікування рибавірином та протягом 6 місяців після його завершення; зважаючи на сперматотоксичний ефект рибавірину, запліднення є вкрай небажаним від чоловіка, що отримує рибавірин, та протягом 6 місяців після завершення курсу лікування; протягом зазначеного періоду як жінки, так і чоловіки мають використовувати надійні засоби контрацепції (406).

Режим лікування ВГС-інфекції включає комбінацію: простого або пегільованого інтерферону (ПЕГ-ІФН α -2а або α -2в) з рибавірином. Стандартна доза ПЕГ-ІФН α -2а становить 3–5 мкг/кг або 60 мкг/м² і вводиться підшкірно 1 раз на тиждень; стандартна доза ПЕГ-ІФН α -2в — 1,5 мкг/кг і вводиться підшкірно 1 раз на тиждень. Окрім пегільованого інтерферону, у лікуванні дітей можна використовувати простий інтерферон: α -2b у дозі 3–5 МО/м² підшкірно тричі на тиждень (2С). Доза рибавірину у дітей становить 9–16 мг/кг на добу (408).

. Тривалість лікування визначається на підставі початкових вірусологічних характеристик ВГС-інфекції та результатів моніторингу ефективності противірусної терапії хронічного вірусного гепатиту С (генотип вірусу, кількісне та якісне визначення РНК ВГС у крові пацієнта перед початком лікування та після 4, 12, 24 тижнів лікування) (406):

- якщо при 2 та 3 генотипі ВГС при початково низькому ВН ВГС (менше 400 000 МО/мл) та незначному ступені фіброзу (F0–1 за шкалою METAVIR) після 4 тижнів лікування у

- крові пацієнта не виявляється РНК ВГС (швидка вірусологічна відповідь), що підтверджується дослідженням після 12 тижнів терапії (рання вірусологічна відповідь), лікування може бути завершено через 24 тижні від початку. Це не впливає на ймовірність СВВ та не призводить до підвищення ризику розвитку вірусологічного рецидиву хронічного вірусного гепатиту С;
- якщо при 2 та 3 генотипах ВГС після 4 тижнів лікування у крові пацієнта виявляється РНК ВГС, але після 12 тижнів лікування РНК ВГС не визначається або його концентрація знижується на 2 чи більше log порівняно з початковою, після 24 тижнів лікування РНК ВГС не визначається, протівірусна терапія хронічного вірусного гепатиту С триває 48 тижнів;
 - тривалість лікування — 48 тижнів передбачена для випадків інфікування генотипами 2 та 3 з початково високим ВН ВГС (понад 400 000 МО/мл) або вираженим ступенем фіброзу (F2–3 за шкалою METAVIR) за алгоритмом, наведеним для генотипів 1 та 4;
 - якщо при 1 та 4 генотипі ВГС після 4 тижнів лікування у крові пацієнта не виявляється РНК ВГС (швидка вірусологічна відповідь), що підтверджується дослідженнями після 12 та 24 тижнів терапії, тривалість лікування хронічного вірусного гепатиту С має становити 48 тижнів;
 - якщо при 1 та 4 генотипах ВГС після 4 тижнів лікування у крові пацієнта виявляється РНК ВГС; після 12 тижнів лікування концентрація РНК ВГС знижується на 2 чи більше log порівняно з початковою, проте РНК ВГС продовжує виявлятися, а після 24 тижнів лікування РНК ВГС не виявляється, тривалість лікування хронічного вірусного гепатиту С слід продовжити до 72 тижнів;
 - якщо, незалежно від генотипу ВГС, після 12 тижнів лікування не відбувається зниження концентрації РНК ВГС на 2 чи більше log порівняно з початковою, лікування припиняють у зв'язку з низькою ймовірністю досягнення стійкої вірусологічної відповіді, яка не перевищує 1–2%;
 - якщо, незалежно від генотипу ВГС, після 24 тижнів лікування РНК ВГС виявляється у крові пацієнта (якісним або кількісним методом), незалежно від її концентрації, лікування припиняють у зв'язку з низькою ймовірністю досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

Стійка вірусологічна відповідь оцінюється через 24 тижні після завершення повного курсу лікування. Якщо зберігається негативна ПЛР на РНК ВГС у крові, констатується стійка вірусологічна відповідь, тобто успіх лікування. Якщо протягом періоду 24 тижнів після завершення повного курсу лікування хронічного гепатиту С у крові пацієнта якісним або кількісним методом визначається РНК ВГС, констатується вірусологічний рецидив. Ризик розвитку рецидиву у більш віддалені терміни вважається незначним.

Основні побічні ефекти препаратів ІФН: псевдогриповий синдром (переважно в перші тижні лікування), лейкопенія і тромбоцитопенія, алопеція, психічні розлади, порушення функції щитоподібної залози (тиреопатії), зниження маси тіла. Побічні ефекти рибавірину: гемолітична анемія, нудота, шкірна екзантема, кашель, задишка, свербіж, діарея, безсоння, тератогенні й ембріотоксичні ефекти. Призначаючи ПЕГ-ІФН у комбінації з рибавірином, насамперед, слід пам'ятати про можливі тяжкі ускладнення з боку системи крові: анемія (гемоглобін менше 100 г/л), нейтропенія (менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія (менше $50 \times 10^9/\text{л}$).

Виходячи з динаміки гематологічних показників у ВІЛ-інфікованих, хворих на хронічний вірусний гепатит С, які отримують лікування будь-якими препаратами ІФН та рибавірином, може знадобитись модифікація лікування.

АРТ та лікування гепатиту С можуть супроводжуватися посиленням токсичних ефектів та зниженням ефективності лікування в результаті лікарської взаємодії.

Внаслідок взаємодії ПЕГ-ІФН з ефавірензом можливий розвиток або загострення тяжкої депресії. Поєднання диданозину з рибавірином асоціюється з підвищеним ризиком розвитку лактацидозу та панкреатиту, а також прискоренням прогресування печінкової недостатності у пацієнтів з цирозом печінки. Пригнічення мієлопоезу зидовудином посилюється при одночасному прийомі з рибавірином, тому за необхідності лікувати ВГС-інфекцію у дитини, такої комбінації слід уникати. Гепатотоксичність НІЗТ доведено для

зидовудину, ставудину та диданозину у вигляді гепатомегалії, підвищення активності печінкових ферментів та/або лактацидозу. Абакавір при одночасному застосуванні з рибавірином може стати причиною зниження рівнів рибавірину у зв'язку зі спільними шляхами метаболізму. Оптимальним режимом АРТ у хворих з вірусним гепатитом С є комбінація: TDF + FTC (ЗТС) + LPV/r.

Розробка препаратів для лікування вірусного гепатиту С йде швидкими темпами, тому вже в найближчі кілька років схеми лікування цієї інфекції можуть істотно змінитися.

2.5.5.3. Профілактика вірусного гепатиту С

Профілактика перинатальної передачі ВГС — розродження матерів з ВГС-інфекцією плановим кесаревим розтином. За відсутності ВІЛ-інфекції у матері з ВГС грудне вигодовування не протипоказано.

2.5.6. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ, лейкодистрофія) — демієлінізуюче захворювання ЦНС, характерне для осіб з імунodefіцитом. Зустрічається досить рідко. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (перша назва ПМЛ) уперше описана, як хвороба-супутник хронічної лімфоцитарної лейкемії та хвороби Ходжкіна (409). Розвиток ПМЛ спричиняється унаслідок первинної інфекції або реактивації JC-вірусу (Jamestown Sanyon virus), який відноситься до убікваторних поліомавірусів. Більшість людей зазвичай інфікуються JC-вірусом у дитинстві, 50% дітей віком 9–1 та 72% дорослих >25 років — серопозитивні до JC-вірусу (410). Після інфікування організму людини формується пожиттєва персистенція JC-вірусу у нирках, лімфоїдній тканині, кістковому мозку, лімфоцитах (411). При руйнації імунітету, у тому числі внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції, може відбутись реактивація вірусу. Інфікування мозку, у тому числі у дітей, відбувається через інфіковані лімфоцити, супроводжується поліморфним ураженням ЦНС: від неврологічної дисфункції до серйозних і небезпечним для життя проявів (412).

2.5.6.1. Клініка та діагностика ПМЛ

Гостра JC-вірусна інфекція протікає без будь-яких типових симптомів. Демієлінізуючі процеси розвиваються як прояв ПМЛ. Перебіг захворювання у дітей подібний до дорослих. Спочатку уражаються зони підкірки, потім залучаються глибинні структури з ураженням білої речовини. Клінічні ознаки відповідають зонам ураження та мають багатофокусний характер. Діагноз встановлюється на підставі клінічної картини, а саме: розвитку вогнищевої симптоматики, що виявляється при оцінці неврологічного статусу, чисельних уражень білої речовини на КТ, МРТ головного мозку та шляхом виключення інших можливих причин ураження головного мозку (413).

Хвороба розвивається поволі, нападами, із поступовим, але стійким розвитком неврологічної симптоматики упродовж періоду від кількох тижнів до кількох місяців. Дезорієнтація, в'ялість, пригнічення емоційної сфери, втрата інтересу до звичних занять, наростання когнітивного дефіциту, втрата навичок, судоми, дефіцит краніальних нервів, диплопія, випадіння полів зору, розвиток рухових порушень і, в кінцевому рахунку — втрата свідомості, кома та смерть пацієнта. У період до широкомасштабного впровадження високоактивної АРТ дорослі та діти, у яких розвинулася ПМЛ, мали дуже низький відсоток виживання. Ситуація дещо змінилась із розширенням доступу до АРТ, проте немає достатніх даних щодо позитивного прогнозу у дітей, у яких розвинулися клінічні прояви ПМЛ (414).

Для підтвердження діагнозу слід враховувати клінічну картину, дані МРТ (КТ) головного мозку (чисельні гіпоінтенсивні тіні у білій речовині), дані біопсії головного мозку (збільшення гіперхроматичних астроцитів та олігодендроцитів із збільшеними внутрішньоядерними базофільними включеннями). Зміни у зазначених клітинах можливо виявити при електронній мікроскопії. ПМЛ може бути підтверджена методом ПЛР ДНК JC-вірусу у спинномозковій рідині або біоптаті головного мозку. Чутливість методу становить 90–100%, специфіч-

ність 92–100% (415). Вимірювання кількості ДНК JC-вірусу в спинномозковій рідині може бути на користь при веденні ПМЛ у пацієнтів, які отримують АРТ (416).

2.5.6.2. Лікування та профілактика ПМЛ

Ефективна терапія JC-вірусної інфекції та ПМЛ не розроблена. Виживання дорослих з ПМЛ на АРТ збільшилась з 14 до 64 тижнів. Збільшення кількості CD4-лімфоцитів на АРТ до рівня >100 в 1 мкл також асоціюється із поліпшенням виживання (417). Оптимізація АРТ, досягнення імунологічної та вірусологічної ефективності АРТ є передумовою нормальної відповіді організму на JC-вірусну інфекцію, оскільки унеможлиблюється її розвиток та формування ПМЛ (1B). Рандомізовані дослідження внутрішньовенного та ендолумбального введення цитозину та нерандомізовані дослідження щодо використання сидофовіру (418, 419) продемонстрували ефективність та поліпшення клінічного стану пацієнтів. Застосування імуномодуляторів, зокрема інтерферону-альфа не рекомендується.

Первинна профілактика JC-вірусної інфекції не розроблена, запобігання розвитку імуносупресії є засобом профілактики ПМЛ. Вторинна профілактика та профілактика нападів ПМЛ не розроблені.

2.5.7. Інфекція, спричинена герпесвірусом людини VIII типу

Інфекція, спричинена герпесвірусом людини VIII типу (ВГЛ-VIII) за структурою ДНК подібний до Епштейна-Барр вірусу. Це основний етіологічний агент усіх форм Саркоми Капоші (СК, ВІЛ-асоційованої та ендемічної), а також двох неопластичних захворювань — первинної лімфоми порожнин та хвороби Кастелмана. СК у перше описана угорцем Morits Kaposi у 1872 р. Безпосередні механізми, завдяки яким ВГЛ-VIII спричиняє розвиток неопластичних захворювань, з'ясовані не повністю, проте, зазвичай, поява антитіл до ВГЛ-VIII передують розвитку пухлин (420). Висока концентрація ДНК ВГЛ-VIII асоціюється із ризиком розвитку СК (421). Циркуляція антитіл до ВГЛ-VIII має вікові та географічні особливості. Так, наприклад, у США та Європі 1–3 % загального населення та 8 % чоловіків, які мають секс з чоловіками — серопозитивні до ВГЛ-VIII (422). Інфікованість ВГЛ-VIII гетеросексуальним шляхом залежить від кількості статевих партнерів, сексуальної активності, одночасної інфікованості партнерів ВГВ та ВПГ-II. В окремих регіонах питома вага інфікованості ВГЛ-VIII сягає 80% (423). Вірус передається з оральними та генітальними секретами. У імунокомпетентних дорослих, інфікованих ВГЛ-VIII, вірус визначався в орофарингеальному секреті та слині (424). В ендемічних областях Африки інфікування ВГЛ-VIII відбувається протягом перших 5 років життя, особливо, коли серед близького оточення дитини є особи, інфіковані цим вірусом. У подальшому ризик інфікування зазвичай зростає в юнацькі та молоді роки. Дослідження у Танзанії продемонстрували, що інфікування ВГЛ-VIII серед немовлят становило 3,7%, серед дітей 4–5 років — 58 %, серед дорослих після 45 років — 89 % (425). Кількість випадків зараження дітей ВГЛ-VIII збільшується із збільшенням кількості серопозитивних батьків. Інфікування дітей у родині, ймовірно, є наслідком іншого, не статевого шляху передачі вірусу (426). Щодо зараження підлітків ВГЛ-VIII, то за дослідженнями, проведеними у США, найвищий рівень інфікованості — 23% спостерігався серед підлітків, які мали сексуальні стосунки з чоловіками, у той час як відповідний показник серед загальної когорти підлітків становив 11,2% (427). Інфікованість ВГЛ-VIII асоціювалась із зараженням ВІЛ, сифілісом, ін'єкційним вживанням наркотиків (427, 428). Не виключено, що вірус передається унаслідок контакту з інфікованою кров'ю. На користь цих даних результати досліджень в Уганді (країна з високим рівнем розповсюдження ВГЛ-VIII). Ризик інфікування населення ВГЛ-VIII у цій країні через продукти крові становить 3% (429).

Поодинокі дослідження вказують, що материнська ВГЛ-VIII-інфекція підвищує ризик вертикальної трансмісії ВІЛ. Дані щодо виявлення ВГЛ-VIII у немовлят, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, відсутні (430). У жінок, які мають ко-інфекцію ВІЛ/ВГЛ-VIII, спостерігається підвищення ВН обох вірусів у плазмі крові та цервіковагінальному секреті під час вагітності (431).

До широкомасштабного впровадження АРТ частота СК серед дорослих сягала 20 % , проте захворюваність на СК серед дітей була низькою. Частота СК суттєво знизилась у популяції ще до впровадження АРТ на тлі розширення доступу до противірусних препаратів, зокрема до фоскарнету, ганцикловіру, сидофовіру, що використовувались для лікування ЦМВ (432). СК, первинна лімфома серозних порожнин, хвороба Кастелмана набагато частіше зустрічаються серед ВІЛ-інфікованих з рівнем CD4-лімфоцитів < 200 в 1 мкл, проте можуть виникати при будь-яких показниках CD4-лімфоцитів. Загалом епідемія ВІЛ-інфекції у 40 разів збільшила частоту педіатричної СК (433).

2.5.7.1. Клініка та діагностика ВГЛ-VIII -інфекції

Первинна ВГЛ-VIII-інфекція у дітей може супроводжуватись лихоманкою, респіраторними синдромом та плямисто-папульозною висипкою (434). Подібна симптоматика описується у дорослих та підлітків. У пацієнтів з імунodefіцитом перебіг гострої ВГЛ-VIII-інфекції більш тяжкий. Тривала лихоманка, артралгії, збільшення селезінки та пригнічення функції кісткового мозку можуть мати місце та описані у кількох дослідженнях як серед дітей, так і серед дорослих (435). СК характеризується появою висипу різного розміру, у вигляді забарвлених у червоний, коричневий, фіолетовий та чорний колір ущільнених безболісних елементів на шкірі та слизових оболонках. За наявності висипу на слизовій оболонці порожнини рота не виключається розвиток вісцеральних уражень СК. У поодиноких випадках можливий розвиток вісцеральних уражень без шкірних проявів. Хвороба Кастелмана характеризується генералізованою лімфаденопатією, лихоманкою, поліорганною недостатністю.

Діагностика ВГЛ-VIII-інфекції базується на серологічних методах: ІФА (ELISA), імунний блот. ДЧ методів коливається у діапазоні 80–90 % (436). Очікується, що сучасні технології, що базуються на визначенні антигенів вірусу, поліпшать діагностику ВГЛ-VIII. Методи ДНК-ампліфікації та ПЛР мають важливе значення для виявлення вірусу у біологічних середовищах, але, незважаючи на високу ДС, ДЧ та відновлюваність, зазначені властивості методів залишаються дуже варіабельними. ВІЛ-інфікованим особам рутинне обстеження на ВГЛ-VIII не показане. Проте ко-інфекція ВІЛ/ВГЛ-VIII на тлі глибокого імунodefіциту асоціюється із ризиком СК, меншою мірою в дітей, більшою мірою — у дорослих пацієнтів.

2.5.7.2. Лікування та профілактика ВГЛ-VIII -інфекції

Противірусні препарати, що пригнічують реплікацію ВГЛ-VIII *in vitro*: ганцикловір, фоскарнет, сидофовір. Дані щодо ефективності вказаних препаратів для лікування СК відсутні. АРТ асоціюється із збільшенням виживання пацієнтів зі СК, саме тому призначення АРТ є наріжним каменем схеми лікування хворих з СК (437). Зниження ризику летальності у ВІЛ-інфікованих із СК, які отримують високоактивну АРТ становить 81 % (438). Неконтрольована реплікація ВІЛ сприяє прогресуванню СК завдяки кільком патогенетичним механізмам, зокрема експресія *tat*-протеїну ВІЛ регулює дозрівання ВГЛ-VIII (439). Активація ВГЛ-VIII можлива у структурі ЗСВІС. Певні препарати класу ІІ мають здатність пригнічувати неопластичні властивості ВГЛ-VIII, а саме: саквінавір та індинавір (440). Окрім того, ритонавір здатен зменшувати активацію та проліферацію ендотеліальних клітин *in vitro*, пригнічувати продукцію TNF- α , IL-6, IL-8 та утворення і розвиток похідних від СК клітин (441).

Слід відзначити, що жодного протоколу лікування СК у дітей не розроблено. Лікування дітей здійснюється методами, які довели відносну ефективність у дорослих: на тлі АРТ застосовуються місцева хіміо- та радіаційна терапія, а також системна хіміотерапія при тяжких та швидко прогресуючих формах СК. Для місцевої хіміотерапії використовують вінбластин або інтерферон-альфа. Для системної хіміотерапії використовують інтерферон-альфа або його комбінацію з одним з наведених хіміотерапевтичних засобів: доскорубіцин, вінкрисдин, блеоміцин, етопозид. Лікування хворих з СК здійснюється МДК із залученням дитячого онколога, хіміотерапевта, радіолога (438).

Підлітки, в яких не виявлено СК, мають бути проконсультовані щодо можливості інфікування ВГЛ-VIII статевим шляхом та при поцілунках. Слід привернути увагу підлітка до того, що ВІЛ-інфіковані повинні використовувати презервативи щоразу при статевих кон-

тактах аби запобігти інфекціям, які передаються статевим шляхом. ВІЛ-інфіковані споживачі ін'єкційних наркотиків мають бути поінформовані щодо ризиків спільного використання шприців з іншими споживачами, оскільки, окрім інших гемотрансфузійних інфекцій, мають ризик придбати ВГЛ-VIII-інфекцію.

Наразі розглядається питання про обстеження донорів на ВГЛ-VIII, особливо у випадках використання крові та її продуктів пацієнтам з імунodefіцитом. Ще один профілактичний аспект щодо трансмісії ВГЛ-VIII досліджується: повна редукція лейкоцитів із еритроцитарної маси перед її використанням у пацієнтів з імунodefіцитом.

Діти можуть стати інфікованими унаслідок контакту з членами родини, як вже зазначалось, проте жодних профілактичних заходів щодо попередження інфікування дітей не доведено. Своєчасне призначення АРТ та запобігання розвитку імуносупресії — найбільш значущий фактор попередження СК (1В) серед ВІЛ-інфікованих дорослих.

2.5.8. Папіломавірусна інфекція

Папіломавірус людини (ПВЛ) уражає шкіру та цілісність епітелію слизових оболонок. Відомо більше 100 типів ПВЛ (442). Вони поділяються за:

- локалізацією уражень — генітальні, шкірні;
- за потенційним ризиком спричиняти малігнізацію уражень — високого або низького ризику.

Із 40 типів генітальних ПВЛ, що тропні до слизових оболонок, 12 вважаються ПВЛ високого ризику щодо розвитку злоякісних новоутворень: ПВЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 і 6; п'ять з них — ймовірно, високого ризику, а саме: ПВЛ 26, 53, 66, 68, 73, 82 (443).

Генітальні типи ПВЛ можуть уражати шкіру та слизові оболонки геніталій, кон'юнктиви, слизові оболонки порожнини рота, глотки, дихального тракту. Шкірні типи ПВЛ спричиняють шкірні бородавки (наприклад, ПВЛ II типу) — відрізняються від тих типів ПВЛ, які уражають геніталії. Діти з порушенням клітинної ланки імунітету можуть мати папіломи, викликані як шкірними, так і генітальними типами ПВЛ. Передача збудника, що викликає ПВЛ-асоційовані шкірні бородавки, відбувається від однієї особи до іншої під час близького (шкірного) контакту між ними. Аногенітальні бородавки передаються шляхом статевого контакту, проте пенетрація не є обов'язковою умовою для зараження. Для передачі генітальних бородавок цілком достатньо шкірного контакту.

Інфікування дитини ПВЛ може відбутись під час пологів. Статеві бородавки (*condyloma acuminatum*) у дітей та підлітків можуть бути ознакою статевої наруги над дитиною (444, 445).

Передача ПВЛ від матері до дитини не є винятковим явищем, оскільки серед вагітних ПВЛ-інфекція виявляється доволі часто (446). Виявлення ДНК ПВЛ має місце у 5–42 % вагітних та у 12–77% невагітних ВІЛ-негативних жінок (447). Серед ВІЛ-інфікованих вагітних частота циркуляції ПВЛ вища за ВІЛ-негативних жінок і сягає 35% (448). Генетичний матеріал ПВЛ виявляється в амніотичній рідині та пуповинній крові, що може стати доказом вродженої інфекції у дитини (449). Тривалість розриву плідного пухиря асоціюється з ризиком вертикальної трансмісії ПВЛ. Виявлення ПВЛ у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, може свідчити на користь того, що можливо ПВЛ здатен долати плацентарний бар'єр (450, 451). Більшість досліджень вказує на те, що ПВЛ досить рідко призводить до клінічних проявів у немовлят, проте у дітей, народжених жінками, інфікованими ПВЛ ДНК вірусу, виявляється у назофарингеальному аспіраті, соскобі букального епітелію, генітальному мазку з частотою 2–80%. Описані поодинокі випадки генітальних кондилом у немовлят, респіраторний папіломатоз у дітей 2–5 років життя та його рецидиви. Ймовірно діти, в яких виявлено респіраторний папіломатоз, були інфіковані під час пологів і зазнали вагінальної аспірації, наслідком якої й став розвиток хвороби (446, 450). Дослідження вказують на те, що персистенція ПВЛ у дитини пов'язана з персистенцією ПВЛ у матері. Спонтанний кліренс ПВЛ у дітей спостерігається досить часто. Не було описано вроджених аномалій розвитку, пов'язаних із ПВЛ.

Окрім вертикального шляху, аноректальні типи ПВЛ передаються статевим шляхом. незахищений секс і велика кількість статевих партнерів сприяють швидкому інфікуванню сексу-

ально-активних дівчаток підлітків (452–456). Частота виявлення ПВЛ ДНК з генітального тракту підлітків жіночої статі сягає 12–64% у порівнянні з 2–7% в жінок >35 років (457). Інфікування шийки матки ПВЛ відбувається упродовж трьох років статевої активності у 50% дівчат, навіть за умови одного статевого партнера (458). Аногенітальними типами ПВЛ інфікується до 80–90% сексуально активної молоді, у більшості випадків зараження спостерігається спонтанний регрес. Повторні інфекції внаслідок зараження новими штамми ПВЛ спостерігаються часто (457). Частота виявлення ПВЛ у когорті ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних жінок є подібний (459). Виявлення анальних типів ПВЛ частіше має місце серед молоді. Реципієнти анального сексу чоловічої статі мають високий ризик інфікування ПВЛ незалежно від ВІЛ-статусу, проте цей ризик не з'ясований для жінок (457). В одному з досліджень наведено дані, що у жінок частіше зустрічались анальні типи ПВЛ ніж цервікальні (460). Тривала персистенція ПВЛ високого ризику може призводити до розвитку цервікальної неоплазії і вульвовагінальної карциноми у жінок, анальної карциноми у жінок та чоловіків. Частота ПВЛ-асоційованого раку вища серед ВІЛ-інфікованих осіб, особливо серед осіб молодого віку (461). Підлітки жіночої статі більшою мірою ніж жінки старшого віку схильні як до тривалої персистенції ПВЛ, так і до малігнізації, особливої актуальності ці дані набирають у ВІЛ-інфікованої молоді. В одному з досліджень 33% ПВЛ/ВІЛ-інфікованих упродовж трьох років нагляду розвинули інтраепітеліальну дисплазію. Кількість CD4-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб корелює з частотою персистенції ПВЛ, проте не з частотою малігнізації (452).

2.5.8.1. Клініка та діагностика ПВЛ-інфекції

ПВЛ — причина папіломатозу, гіперплазії чи дисплазії епітелію шкіри або слизових оболонок анальної, генітальної, оральної, назальної, кон'юнктивальної, гастроінтестинальної областей, сечового міхура та респіраторного тракту. Бородавки можуть виглядати, як папули, бути пласкими, гладкими, з нерівностями, м'якими, гладенькими, білісуватими, подібними до «цвітної капусти», рожевими, сидячими на ніжках, на сухих та вологих поверхнях, по типу condyloma acuminatum, кератом тощо. ПВЛ для свого розвитку потребують доступу до клітин базального епітелію. Часті місця висипань на шкірі ліктів, рук, стоп, колін.

Основа діагностики шкірних та аногенітальних проявів ПВЛ — візуальна оцінка висипань під час огляду пацієнта. Папіломатоз гортані виявляється методом ларингоскопії, а за підозри щодо ураження респіраторного тракту — бронхоскопії. Цервікальні ураження ПВЛ виявляються шляхом дослідження зскрібка та при проведенні кольпоскопії (2С). Більшість випадків виявлення ПВЛ ДНК з цервікального зскрібка не супроводжуються будь-якими змінами у цервікальній цитології. Рар-тест є скринінговим тестом. Подальше гістологічне дослідження отриманого матеріалу дозволяє виявити ПВЛ-асоційовані захворювання, у тому числі цервікальний рак. На жаль, скринінг ПВЛ уражень вульви і вагіни не розроблено, проте досить корисними у цьому відношенні можуть стати огляд, кольпоскопія та гістологічне дослідження (452). Визначення типу ПВЛ не рекомендується для діагностики і лікування аногенітальних та шкірних бородавок та папілом (445). Встановлення типу ПВЛ не показано дівчатам < 20 лет, у тому числі ВІЛ-інфікованим. Ця рекомендація може змінюватись, проте для цього потрібні клінічні дослідження. ПЛР ДНК ПВЛ дозволяє визначити наявність вірусу в ураженнях та визначити належність їх до онкогенних штамів.

2.5.8.2. Лікування та профілактика ПВЛ-інфекції

Лікування ПВЛ-інфекції залежить від локалізації уражень. Універсальної терапії, яка б підходила при усіх типах уражень та усім хворим не існує. Лікування може призводити до ремісії, шкіра та слизові вивільняються від бородавок, але вірус залишається в організмі і може призвести до рецидивів. Показання до лікування встановлюються індивідуально, виходячи з локалізації уражень, їх поширеності, наявності метаплазії, наявності ураження дихальних шляхів, бажання хворого.

Місцева терапія хімічними речовинами передбачає:

- подофілотоксин — місцево обробляти усі ураження 2 рази на день протягом 3 послідовних днів, у подальшому 1 раз на тиждень до 4 тижнів;

- трихлороцтова/дихлороцтова кислоти — застосовуються під контролем дерматолога (2С);
- місцеві ін'єкції препаратів інтерферону-альфа (ефективність 20–80%);
- інтраназальне введення сидофовіру.

Хірургічне втручання (кріодеструкція, кюретаж, випаровування лазером тощо) використовується при поодиноких ураженнях.

Папіломатоз гортані важко піддається лікуванню, що спрямовано на відновлення прохідності дихальних шляхів за допомогою хірургічного видалення новоутворень. При частих рецидивах, поширенні уражень на трахею, бронхи, паренхіму легень можливе системне застосування препаратів інтерферону-альфа.

Використання презервативів — неспецифічна профілактика інфікування ПВЛ статевим шляхом — суттєво знижує ризик зараження ПВЛ (1В). Специфічна профілактика — вакцинація проти ПВЛ високого ризику типів 16, 18, 6 та 11 застосовується з 2006 р. Саме 16 та 18 типи ПВЛ спричиняють 70% інвазивного раку шийки матки. Питома вага 6 і 11 типів ПВЛ у структурі причин зовнішніх генітальних бородавок сягає 90 %.

Вакцинація до першого статевого контакту є критично важливою, з точки зору запобігання інфікування ПВЛ. Серед не інфікованих ВІЛ жінок доведено: ефективність щеплення щодо попередження інфікування ПВЛ і розвитку цервікальної неоплазії — 95 %, щодо запобігання генітальним бородавкам — 99 % (463, 464). Оскільки вакцина нежива, вона може застосовуватись у ВІЛ-інфікованих осіб (1А). Хоча при імуносупресії відповідь може бути гіршою, ніж при нормальному імунитеті. CDC рекомендує щеплення проти ПВЛ всім дітям підліткам незалежно від їх ВІЛ-статусу. Перша доза вакцини може бути введена в 11–12 років, хоча частина досліджень вказує на можливість початку вакцинації з 9 років. Важливо розпочати вакцинацію до першого статевого контакту. Щеплення включає — 3 дози вакцини: I–II дози — інтервал 2 місяці, I–III дози — інтервал 6 місяців. Вакцинація також рекомендується дівчатам і молодим жінкам 13–26 років.

Дані щодо попередження рецидивів зовнішніх генітальних бородавок відсутні. Пацієнтам слід час від часу проходити цитологічне дослідження та кольпоскопію за наявності показань (1А) (465–467).

3. Імунізація ВІЛ-інфікованих дітей і дітей з високим ризиком інфікування ВІЛ

3.1. Особливості імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих дітей

ВІЛ-інфіковані діти повинні бути захищені від керованих інфекцій, проти яких є щеплення (3, 468).

Інактивовані вакцини безпечні для дітей з імуносупресією, тому ВІЛ-інфікованим дітям їх можна призначати так само, як не інфікованим ВІЛ. Живі вірусні вакцини (проти кору, краснухи, епідемічного паротиту, проти вітряної віспи) можуть бути небезпечні для ВІЛ-інфікованих осіб, тому їх призначають лише після оцінки співвідношення ризику і користі з урахуванням стадії ВІЛ-інфекції та тяжкості імуносупресії. Живі вакцини проти туберкульозу і проти поліомієліту ВІЛ-інфікованим дітям не призначають усім ВІЛ-інфікованим дітям незалежно від стадії ВІЛ-інфекції та ступеня імунodefіциту.

Імуногенність вакцин та тривалість поствакцинальної імунологічної відповіді залежать від рівня CD4-лімфоцитів і ВН у ВІЛ-інфікованої дитини. Хоча здатність до формування ефективною імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих новонароджених починає знижуватися відразу після народження, проте протягом перших 2 років життя у більшості ВІЛ-інфікованих дітей ця здатність зберігається. Дослідження імуногенності вакцин, які використовуються в програмах імунізації, продемонстрували задовільну частоту сероконверсії на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції. Кожна вакцина характеризується власною частотою сероконверсії.

При прогресуванні ВІЛ-інфекції та розвитку тяжкої імуносупресії частка дітей, у кого відбувається сероконверсія у відповідь на вакцинацію, знижується. У ВІЛ-інфікованих дітей з клінічними проявами ВІЛ-інфекції досягається тільки субоптимальна імунологічна відповідь на вакцинацію. При прогресуванні ВІЛ-інфекції знижується відповідь як на живі, так і на інактивовані вакцини (3, 268).

На фоні ефективної АРТ при відновленні імунітету і зниженні ВН спостерігається поліпшення імуногенності та ефективності багатьох вакцин. Рівень CD4-лімфоцитів та ВН на момент вакцинації є незалежними факторами тривалості поствакцинального імунітету.

3.2. Використання живих атенуйованих вакцин, що включені до Календаря щеплень

ВІЛ-інфікованим дітям, незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та тяжкості імунодефіциту, вакцинацію БЦЖ не проводять.

У ВІЛ-інфікованих дітей, які не мають імуносупресії або мають слабо виражені ознаки імуносупресії, вакцина проти кору, епідемічного паротиту та краснухи (КПК), а також інші комбіновані вакцини, що містять вакцину проти кору, повинні застосовуватися так само, як і у дітей, не інфікованих ВІЛ. Важливо пам'ятати, що імуногенність вакцини проти кору знижується, якщо вона вводиться протягом 6 місяців після застосування нормального людського імуноглобуліну. Вакцини проти КПК та інші комбіновані вакцини, що містять вакцину проти кору, у ВІЛ-інфікованих з важкою імуносупресією не рекомендуються у зв'язку з ризиком розвитку поствакцинальної інфекції (з важким перебігом) і низькою імунною відповіддю. Пацієнти із симптоматичною ВІЛ-інфекцією при виникненні ризику зараження кором, незалежно від того, вакциновані вони проти кору чи ні, повинні отримувати людський імуноглобулін. Вакцинація проти кору показана здоровим особам, які не мають імунітету проти кору і тісно контактують з дітьми з імунодефіцитом.

При імунодефіциті введення живої ОПВ може викликати важке прогресуюче ураження нервової системи (вакцин-асоційований паралітичний поліомієліт). У зв'язку з цим всім ВІЛ-інфікованим дітям, незалежно від наявності або відсутності симптомів ВІЛ-інфекції, рекомендується введення інактивованої поліомієлітної вакцини (ІПВ). Крім того, особи, імунізовані ОПВ, можуть протягом місяця виділяти вірус у навколишнє середовище, тому необхідно обмежувати контакти між ними і ВІЛ-інфікованими дітьми. ВІЛ-інфікованим дітям слід уникати контактів з особами, які вакциновані ОПВ, протягом приблизно 1 місяця після вакцинації (період найактивнішого виділення вакцинного штаму вірусу). Живу ОПВ не можна вводити ВІЛ-інфікованим дітям і дорослим, незалежно від ступеня імунодефіциту, а також особам, які тісно контактують з ними.

3.3. Узагальнені рекомендації щодо щеплення ВІЛ-інфікованих дітей і дітей із ризиком інфікування ВІЛ

Таблиця 14

Щеплення ВІЛ-інфікованих осіб і дітей із ризиком інфікування ВІЛ

Визначення ситуації	Вакцини	Проведення щеплень
Дитина народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю (Z20.6; R75) — ВІЛ-статус дитини не визначено ⁴	ОПВ ¹ , БЦЖ, кір, епідпаротит, краснуха	Не щеплювати до уточнення ВІЛ-статусу ⁴
	Інактивовані вакцини, анатоксини	За цим Календарем

Визначення ситуації	Вакцини	Проведення щеплень
Клінічні стадії I (Z21) та II ² при відсутності імуносупресії або з легкою імуносупресією ³	ОПВ ¹ , БЦЖ	Не проводиться
	Інші вакцини, анатоксини, КПК	За цим Календарем
Клінічні стадії ² III та IV з середньоважкою та важкою імуносупресією ³	Вакцинація не проводиться ⁵	

- ¹ Вакцинація ОПВ замінюється на ИПВ протягом періоду щеплення за цим Календарем. ОПВ не призначається членам сім'ї ВІЛ-інфікованого, особам, що доглядають за ним.
- ² Клінічна класифікація ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2012 рік).
- ³ Імунологічні категорії ВІЛ-інфекції у дітей.
- ⁴ Дитину, народжену ВІЛ-інфікованою матір'ю, у якої отримано 2 негативних результати ПЛР на ДНК ВІЛ (один негативний результат у віці після 1 місяця, другий негативний результат у віці після 3 місяців) та вона не була на грудному вигодовуванні щонайменше 6 тижнів до першого негативного результату і в неї немає клінічних проявів ВІЛ-інфекції, вакцинують загальним Календарем.
- ⁵ Дитину з клінічною стадією III або IV ВІЛ-інфекції, або середньо важкою, або важкою імуносупресією, у якої під впливом ефективної АРТ рівень CD4-лімфоцитів відновився (немає імуносупресії), вакцинують за рекомендаціями для дітей з клінічною стадією I та II при відсутності імуносупресії або з легкою імуносупресією.

3.4. Додаткові щеплення, показані ВІЛ-інфікованим дітям

Вакцинацію проти грипу інактивованою вакциною рекомендується проводити всім ВІЛ-інфікованим дітям щороку, перед сезонним спалахом цієї інфекції. Вакцинація проти грипу дозволена дітям з 6-місячного віку. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції рівень антитіл у відповідь на введення вакцини проти грипу може бути низьким, однак не доведено, що введення таким пацієнтам додаткових доз вакцини призводить до посилення імунної відповіді.

Вакцину проти вітряної віспи не призначають ВІЛ-інфікованим дітям з ознаками середньої важкої і важкої імуносупресії. Вакцинацію проти вітряної віспи проводять тільки ВІЛ-інфікованим дітям, у яких немає клінічних проявів імуносупресії або вони слабо виражені (рівень CD4-лімфоцитів > 25 %). Вакцинація проти вітряної віспи необхідна не інфікованим ВІЛ членам сім'ї, які не мають імунітету проти вітряної віспи, для запобігання можливій передачі вірусу їх ВІЛ-інфікованим дітям.

З метою запобігання пневмококової інфекції всім ВІЛ-інфікованим дітям віком 2–71 місяць необхідно провести щеплення кон'югованою 7/10/13-валентною вакциною проти пневмококової інфекції (1В). Рутинна вакцинація проти *Streptococcus pneumoniae* включає 4 дози цієї вакцини у дітей віком 2, 4, 6 і 12–15 місяців. Дітям 7–23 місяці рекомендується 2 або 3 дози вакцини проти пневмококової інфекції (за умови, якщо дитина попередньо не щеплювалась проти *Streptococcus pneumoniae*). Неповна вакцинація у дітей 24–59 місяців потребує 2 доз з інтервалом 8 тижнів. Якщо дитина раніше отримала 3 дози, додатково призначається ще одна. Дітям 6–17 років також рекомендується щеплення кон'югованою 7/10/13-валентною вакциною. Щеплення ВІЛ-інфікованих дітей 23-валентною полісахаридною вакциною вважається недостатньо ефективним, перевага надається застосуванню кон'югованих вакцин проти пневмококу.

Щеплення проти ПВЛ-інфекції рекомендується підліткам, незалежно від їх ВІЛ-статусу. У ВІЛ-інфікованих дітей слід враховувати ступінь імуносупресії та ВН дитини і оцінювати можливість вироблення післявакцинального імунітету. Перша доза вакцини може бути введена в 11–12 років, хоча частина досліджень вказує на можливість початку вакцинації з 9 років. Важливо розпочати вакцинацію до першого статевого контакту. Щеплення включає 3 дози вакцини: I–II дози — інтервал 2 місяці, I–III дози — інтервал 6 місяців. Вакцинація також рекомендується дівчатам і молодим жінкам 13–26 років.

VI. МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ СТАНАХ У ДІТЕЙ

1. ВІЛ-енцефалопатія

ВІЛ-енцефалопатія — синдром первинного ураження мозку, що виникає внаслідок безпосередньої руйнівної дії ВІЛ на ЦНС, відноситься до IV клінічної стадії за класифікацією ВООЗ. Є дані, що вказують на важливу роль інших збудників, таких як ЦМВ, ВГС, у розвитку ВІЛ-енцефалопатії. До середини 1990-х років поширеність ВІЛ-енцефалопатії становила 50–90 %. З початку застосування високоактивної АРТ ця патологія стала виявлятися не так часто — у 16–23%. (469–471). У дітей віком молодше 3 років ВІЛ-енцефалопатія зустрічається частіше, ніж у дітей старшого віку та підлітків. Поглиблення імунодефіциту підвищує ймовірність розвитку ВІЛ-енцефалопатії. Ризик серйозних відхилень у психомоторному розвитку дитини частіше спостерігається у дітей, інфікованих ВІЛ внутрішньоутробно. Прийом АРВ-профілактики не знижує ризику розвитку ВІЛ-енцефалопатії у ВІЛ-інфікованих дітей (472–475).

ВІЛ здатен уражати клітини мікроглії, макрофаги і астроцити. Переконливих доказів руйнації нейронів немає, проте не виключається, що з дією ВІЛ пов'язані ознаки апоптозу нейроцитів, які описані у ВІЛ-інфікованих осіб. У загалі нервова тканина є незалежним резервуаром ВІЛ в організмі (476–478). Ураження ЦНС супроводжується каскадом нейротоксичних реакцій із вивільненням фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, гамма- і альфа-інтерферону, арахідонової кислоти та її метаболітів, хінолінової кислоти і оксиду азоту (479–481). Патоморфологічні зміни при ВІЛ-енцефалопатії відповідають явищам «ВІЛ-енцефаліту» з периваскулярними запальними клітинними інфільтратами (мікрогліальні вузлики), що складаються з мікроглії, макрофагів і багатоядерних гігантських клітин. Ці інфільтрати виникають в підкірковій білій речовині, в базальних ядрах і в мосту. Для ураження ЦНС, що викликається ВІЛ у дітей, характерна васкулопатія з кальцинатами в базальних ядрах. Відкладення кальцію формуються як в стінках судин, так і периваскулярно, іноді поширюючись вглиб білої речовини. Такі зміни характерні для дітей, які інфікувалися ВІЛ вертикальним шляхом, або при переливанні крові в перші тижні життя. У дорослих подібні зміни не виявляються. У дітей ці зміни складно оцінити, оскільки відповідні методи оцінки поки що недостатньо стандартизовані (482).

1.1. Клініка та діагностика ВІЛ-енцефалопатії

Класична тріада симптомів, характерних для ВІЛ-енцефалопатії, докладно описана в 80–90-х роках, включає:

- затримку когнітивного розвитку, особливо психомоторного і експресивного мовлення;
- придбану мікроцефалію;
- рухові розлади.

Важкість клінічних проявів ВІЛ-енцефалопатії у дитини залежить від стадії хвороби, імунного статусу, рівня ВН, строків реалізації і темпів прогресування ВІЛ-інфекції у дитини.

Проте, навіть безсимптомним стадіям ВІЛ-інфекції можуть бути характерні нейропсихологічні порушення, зокрема відхилення у вербальній пам'яті, абстрактному мисленні, увазі, формуванні психомоторних навичок. Їх тяжкість варіює, але прояви дефектів мають місце на

ранніх та посилюються на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Незважаючи на загальновідомий факт, що прогресуюча ВІЛ-енцефалопатія спостерігається при пригніченні імунної системи, у дітей ця кореляція не встановлена: кількість CD4-лімфоцитів не збігається з вираженістю клінічної симптоматики, у тому числі з важкістю неврологічних порушень.

Діагноз ВІЛ-енцефалопатії базується на анамнестичних та фізикальних даних, а також на результатах моніторингу психомоторного, інтелектуального розвитку та адаптивної поведінки (Додатки 7, 8, 9).

Семіотика ВІЛ-енцефалопатії включає наступні симптоми:

- втрата набутих навичок (найбільш небезпечно!);
- значне зниження інтелекту (зазвичай до рівня розумової відсталості або на межі з нею);
- порушення поведінки (функцій, необхідних для повсякденного життя), за даними клінічної оцінки та психологічного тестування;
- тяжкі неврологічні порушення (м'язового тону, рефлексів, цілеспрямованих рухів, координації рухів, ходи);
- значне поліпшення інтелекту через півроку після зміни АРТ, якщо результати першого тестування вказували на явну розумову відсталість (або були на межі) у поєднанні з тяжкими неврологічними порушеннями або змінами на комп'ютерній томограмі мозку або без них (діагноз *ex juvantibus*).

За характером перебігу розрізняють прогресуючу підгостру, повільну — «плато» тип і статичну форми ВІЛ-енцефалопатії (483, 484) (табл. 15). Прогресуюча підгостра ВІЛ-енцефалопатія — найважча форма, за якої стан дитини неухильно погіршується, а раніше набуті навички та вміння втрачаються. Повільно прогресуюча енцефалопатія уповільнює або навіть зовсім припиняє формування нових навичок, не зачіпаючи при цьому старих. Обидві форми прогресуючої ВІЛ-енцефалопатії різко сповільнюють психомоторний розвиток дітей. Діти із статичною ВІЛ-енцефалопатією продовжують набуття нових навичок, але повільніше, ніж здорові однолітки. Результати психологічного тестування таких дітей будуть низькими, але стабільними у динаміці.

Таблиця 15

Клінічні варіанти та ознаки ВІЛ-енцефалопатії у дітей

Прогресуюча енцефалопатія	
Підгострий тип	«Плато» тип
Втрата раніше придбаних навичок: мовленнєвих, моторних	Придбані навички не втрачаються, але подальший розвиток дитини значно уповільнений
Прогресуючі рухомі порушення (зазвичай симетричні): – порушення тонкої моторики – порушення грубої моторики – у дітей раннього віку – спастична тетраплегія або м'язова гіпотонія – у старших дітей — спастична диплегія або м'язова гіпотонія – порушення жування, ковтання – дизартрія – окуломоторні дисфункції (ністагм, страбізм) – парез лицьового нерва	Рухові дисфункції (не прогресуючі в часі та проявах), частіше спастична диплегія
Придбана мікроцефалія	Придбана мікроцефалія
Соціальна дезадаптація, апатія, деменція	
Втрата когнітивних функцій, деменція	Затримка темпів когнітивного розвитку корелює із затримкою росту голови (мозку)

Пірамідна недостатність	
Екстрапірамідна недостатність (брадикінезія, чутлива до L-допа)	
Мозочкові порушення (атаксія, тремор, порушення ходи тощо)	
Судоми розвиваються у 16–18 % дітей, переважно фебрильного характеру, по типу інфантильних міоклоній	
Швидкий розвиток клінічних ознак (1–2 тижні), рідше – повільний	Повільний розвиток клінічних ознак
Статична енцефалопатія	
Затримка психомоторного розвитку без ознак прогресу (стабільний дефіцит)	
Придбані навички не втрачаються, подальший розвиток дитини продовжується, але уповільнено	
Стабільно низький коефіцієнт інтелекту	
Рухомі порушення без ознак прогресування	
Етіологічні чинники : безпосередня дія ВІЛ, внутрішньоутробна експозиція токсичних речовин, наркотиків, алкоголю, недоношеність, ускладнення перинатального періоду, порушення харчування, метаболічні, ендокринні, для старших дітей – психосоціальні умови	

При відсутності динамічної оцінки психомоторного розвитку та адаптивної поведінки дитини за таблицями та шкалами значення всіх наведених параклінічних методів дослідження ЦНС залишається обмеженим, оскільки органічні зміни у головному мозку, навіть у випадку тяжкої ВІЛ-енцефалопатії, можуть бути відсутні. У той же час систематична оцінка психомоторного та інтелектуального розвитку дитини сприятиме своєчасному встановленню діагнозу ВІЛ-енцефалопатії. У дітей перших 2 років життя також дуже важливо моніторувати зростання окружності голови з оцінюванням результатів вимірів за центильними шкалами.

При підозрі на розвиток ВІЛ-енцефалопатії використовуються додаткові методи дослідження нервової системи:

- КТ або МРТ головного мозку; завдяки цим методам виявляються атрофія мозку/ мозочка, вентрикулодилатація, вогнища вапнування в базальних гангліях, вогнищеві зміни у білій речовині головного мозку;
- дослідження спинномозкової рідини;
- електроенцефалографія; метод виявляє вогнища патологічного збудження мозку.

Патологічні зміни білої речовини краще відслідковуються на МРТ головного мозку. Це дослідження ВІЛ-інфікованим дітям обов'язково призначається у наступних випадках:

- рухові порушення та асиметрія руху;
- черепно-лицьові мальформації та чисельні соматичні вади;
- відхилення від норми розмірів голови дитини макро/мікроцефалія); слід забезпечити одночасний моніторинг розмірів голови, ваги та довжини тіла за центильними шкалами;
- втрата або затримка формування навичок;
- епілептичні напади;
- зниження IQ < 50%.

Стандартне дослідження спинномозкової рідини може виявити неспецифічні зміни, наприклад, помірний плеоцитоз або підвищення вмісту білка, але, як правило, патологічних змін немає. Рівень ВН у спинномозковій рідині корелює зі ступенем тяжкості атрофії кори головного мозку, тобто, ВН у спинномозковій рідині є прогностичним фактором розвитку патології ЦНС (485).

У старшому віці та у дорослих осіб прогресування ВІЛ-інфекції за відсутності своєчасного та відповідного лікування призводить до розвитку деменції. Деменція може бути проявом СНІДу — СНІД-деменція (AIDS Dementia Complex, AID) або інших причин, які призвели до розвитку деменції — ВІЛ-асоційована деменція (HIV-Associated Dementia, HAD).

Можливі прояви ранньої стадії СНІД-деменції:

- уповільнення процесів мислення;
- складності концентрації уваги;
- порушення пам'яті;
- дратівливість;
- порушення ходи, зокрема складність тримати рівновагу;
- погана координація рухів;
- депресія.

Прогресування СНІД-деменції супроводжується поглибленням рухових порушень: наростає м'язова слабкість, дитина часто випускає предмети, погано тримає рівновагу, з'являється некоординованість рухів, суттєво змінюється хода. У пізніх стадіях СНІД-деменції спостерігаються наступні ознаки:

- втрата контролю за роботою кишечника та сечового міхура;
- спастична хода;
- втрата ініціативи;
- розвиток психозів, маній, апатії;
- суттєве уповільнення реакції у відповідь на подразник.

Ураження нервової системи у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, потребує диференційної діагностики наступних клінічних станів: ВІЛ-енцефалопатія; опортуністичні інфекції (менінгіт, енцефаліт); новоутворення; цереброваскулярні хвороби; придбана мікроцефалія; ураження нервової системи внаслідок дії АРВ-препаратів.

Для виявлення інших можливих причин відставання в нервово-психічному розвитку доцільно обстежити дитину на наявність ендокринних розладів і порушень обміну речовин (наприклад, гіпотиреозу, дефіциту вітамінів і мікроелементів) і по можливості усунути їх.

1.2. Лікування ВІЛ-енцефалопатії

Для лікування ВІЛ-енцефалопатії призначають: АРТ; нейропротективну терапію; симптоматичну терапію. Низка досліджень довела поліпшення неврологічного стану дітей на тлі АРТ. Оскільки розвиток ВІЛ-енцефалопатії, принаймні частково, обумовлений активною реплікацією вірусу в тканині мозку, а рівень ВН у плазмі крові не обов'язково корелює з рівнем ВН у спинномозковій рідині, пацієнтам з ураженням ЦНС слід призначати АРВ-препарати, що перетинають гематоенцефалічний бар'єр, у дозах, що забезпечують утворення ефективної концентрації препарату в спинномозковій рідині і тканині мозку.

Більшість із АРВ-препаратів погано проникають у ЦНС. Найкраще перетинають гематоенцефалічний бар'єр АВС, AZT, NVP, EFV(486). Дітям, у кого є затримка розвитку або ВІЛ-енцефалопатія, доцільно призначити схему з трьох НІЗТ плюс NVP або EFV (2С). Нейропротективна (допоміжна) терапія, спрямована на зменшення шкідливого впливу на функцію нейронів з боку вірусних білків та інших речовин, токсичних для ЦНС, у тому числі цитокінів. Методи нейропротективної терапії на сьогодні знаходяться на стадії дослідження і в цілому не рекомендуються для застосування у дітей. Виявлено, що антиоксидант L-депреніл, який, можливо, перешкоджає розвитку апоптозу, сприяє зворотному розвитку мітохондріальної дисфункції нейронів. У клінічних дослідженнях вивчаються й інші антиоксиданти, в тому числі тіоктова кислота (α -ліпоева кислота), дидокс, імідат (487). Симптоматична терапія включає медикаментозне лікування больового синдрому, рухових розладів, судомних нападів, спастичного синдрому, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, психічних і поведінкових відхилень у дітей з ВІЛ-енцефалопатією. Призначення препаратів для лікування неврологічних і психічних розладів ВІЛ-інфікованим дітям потребує ура-

хування побічних ефектів, а саме: пригнічення кровотворення, гепатотоксичність, вплив на підшлункову залозу.

Пацієнти з ураженням ЦНС можуть бути дуже чутливі до психотропних препаратів. У дітей з тяжким неврологічним дефіцитом і відставанням у розвитку добрих результатів можна домогтися за допомогою лікувальної фізкультури, трудової терапії та розвитку мови. Корекційно-розвивальні підходи необхідні дітям з синдромом дефіциту уваги і гіперактивністю. Надзвичайно важливим для дітей з ураженням ЦНС є правильне повноцінне харчування. Для лікування дорослих з загальмованістю і прогресуючим погіршенням когнітивних функцій застосовують психостимулюючі препарати, наприклад, метилфенідат (488).

2. Лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт

Лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт (ЛІП) є найчастішим лімфопроліферативним неінфекційним захворюванням легень у ВІЛ-інфікованих дітей, відноситься до III клінічної стадії ВІЛ-інфекції. У ВІЛ-інфікованих дітей ЛІП спостерігається досить часто, його питома вага становить 30–40% у структурі уражень дихальних шляхів. У дорослих спостерігається значно рідше і зазвичай є частиною синдрому дифузного інфільтративного лімфоцитозу (489, 490). Поняття ЛІП включає в себе 2 гістологічних варіанти лімфопроліферації: 1) лімфоцитарну інфільтрацію інтерстицію легень (власне ЛІП); 2) гіперплазію лімфоїдної тканини бронхів, міжальвеолярної тканини та/або строми (легенева лімфоїдна гіперплазія) (492). Ціх два типи ураження мають чіткі гістологічні відмінності, але їх неможливо відрізнити клінічно. ЛІП може розвиватись як самостійне захворювання, так і у поєднанні з іншими ураженнями легень, наприклад з туберкульозом. До гістологічних ознак ЛІП відносяться: дифузна інфільтрація міжальвеолярних перегородок і лімфатичних судин зрілими переважно CD8-лімфоцитами, плазматичними клітинами і гістіоцитами (491), супроводжується проліферацією фібробластів, що врешті призводить до формування «стільникової легені» і розвитку дихальної недостатності (493).

ЛІП — це поліетіологічна патологія, у розвитку якої відіграють роль білки ВІЛ, гіперпродукція цитокінів, імунна відповідь організму на ВІЛ та інші збудники, такі як вірус Епштейна-Барр і вірус Т-клітинної лейкемії людини типу 1 (human T-cell leukemia virus type 1). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів ЛІП є предиктором лімфом (494).

2.1. Клініка та діагностика ЛІП

Клінічний перебіг ЛІП варіює від безсимптомного перебігу, ізольованих вогнищевих уражень на рентгенограмі легень до тяжкого бульозного ураження легень, що проявляється дихальною недостатністю (194). Зазвичай ЛІП проявляється у віці 2–3 років поступово наростаючим кашлем, задишкою і тахіпноє, а також швидкою стомлюваністю. Дихальні розлади супроводжують: генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, збільшення привушних слинних залоз і лімфоцитоз. При фізикальному дослідженні грудної клітки відхилення зазвичай відсутні. У розвинутій стадії захворювання відзначаються сухі хрипи, ціаноз, зумовлений гіпоксемією, та ознаки хронічної дихальної недостатності: потовщення нігтьових фаланг у вигляді барабаних паличок, деформація нігтів, позитивний симптом Нельсона (495, 496).

На рентгенограмах грудної клітки можуть виявлятися двобічні сітчасто-вузлові або вогнищеві альвеолярні інфільтрати, найбільш виражені у нижніх частках легень. Сітчасто-вузлові інфільтрати досить важко відрізнити від змін, що спостерігаються при пневмоніях, викликаних ЦМВ, *Mycobacterium* spp. На КТ грудної клітки виявляється ураження інтерстиціальної тканини легень. Остаточний діагноз ЛІП можна встановити лише після виконання біопсії легені. Проте це дослідження в клінічній практиці виконують рідко, тому діагноз зазвичай встановлюють на підставі клінічної картини та результатів рентгенологічного дослі-

дження. У перебігу захворювання можуть бути періоди мимовільного поліпшення стану без лікування.

ЛІП диференціюють із ТБ, бактеріальними пневмоніями, ЦМВ-ураженням легень, а також спадковими і придбаними захворюваннями, що супроводжуються фіброзом легень. Одночасне поєднання ЛІП з ПЦП спостерігається рідко. ЛІП є предиктором лімфом.

2.2. Лікування ЛІП

АРТ значно поліпшує стан хворого на ЛІП. Пацієнтам із симптоматикою ЛІП призначають АРТ та імуносупресивну терапію глюкокортикостероїдами. Хворим на ЛІП з вираженою гіпоксемією і проявами дихальної недостатності (прискорене дихання, задишка при напруженні, знижена толерантність до фізичного навантаження) глюкокортикостероїди призначають більш тривалим курсом: преднізолон у дозі 2 мг / кг на добу протягом 2–4 тижнів з наступним поступовим зменшенням дози до 1 мг / кг на добу і менше. При досягненні бажаного ефекту лікування припиняють якомога швидше. У більшості дітей ефект глюкокортикостероїдної терапії проявляється швидко, хоча у деяких хворих із давньою стадією захворювання він може бути відсутній. Кортикостероїди слід відмінити, якщо лікування протягом 4–6 місяців виявилось неефективним. Клінічне поліпшення в результаті лікування часто супроводжується також позитивною динамікою рентгенологічної картини (497, 498). При призначенні глюкокортикостероїдів слід враховувати ризик їх побічних ефектів у вигляді інфекцій, остеопорозу, гіперглікемії, збільшення маси тіла, дерматологічних змін тощо. В одному дослідженні виявлено значне поліпшення перебігу ЛІП в результаті лікування внутрішньовенним імуноглобуліном без глюкокортикостероїдів (499). Цитостатики використовуються, якщо захворювання не піддається терапії кортикостероїдами у високих дозах. При їх призначенні слід враховувати цитотоксичні ефекти та моніторувати показники загального аналізу крові. Антибіотики призначаються у випадках приєднання бактеріальної пневмонії. Потреба в інгаляції кисню визначається ступенем гіпоксемії (за результатами пульсоксиметрії) (194).

3. ВІЛ-асоційовані лімфоми

Ризик розвитку злоякісних новоутворень значно вищий серед ВІЛ-інфікованих осіб у порівнянні із загальною популяцією. До ВІЛ-асоційованих злоякісних новоутворень відносяться неходжкінські лімфоми (НХЛ), саркома Капоші і рак шийки матки. Їх розвиток у ВІЛ-інфікованих дорослих супроводжує IV клінічну стадію і виявляється у 40 % хворих. Злоякісні новоутворення у ВІЛ-інфікованих дітей зустрічаються рідше, ніж у дорослих. Проте частота виникнення онкопатології у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, у 130 разів вище, а неходжкінських лімфом (НХЛ) — у 360 разів вище, ніж у загальній популяції дітей. У 2–5% дітей з імунodefіцитом виявляються НХЛ. Ходжкінські лімфоми (лімфогранулематоз), також частіше зустрічаються у ВІЛ-інфікованих дітей, проте ця патологія не відноситься до СНІД-індикаторних (194, 500, 501).

Найчастіше виявляються три типи лімфом: 1) системні НХЛ (в тому числі лімфома Беркитта); 2) первинна лімфома ЦНС; 3) первинна лімфома серозних порожнин з випотом. На відміну від перших двох лімфом, що зустрічаються часто, третя розвивається рідше.

Майже 90 % системних НХЛ, зумовлених ВІЛ-інфекцією, — В-клітинні; вони завжди характеризуються високим ступенем злоякісності. Переважають два основні гістологічні типи, за класифікацією ВООЗ: лімфома Беркитта, на яку припадає 30–40 % випадків, і дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома, на яку припадає 40–60 % випадків. Однак до 30 % ВІЛ-обумовлених лімфом не вдається класифікувати навіть у спеціалізованих лабораторіях. Невелика частина НХЛ (1–3%) припадає на первинну лімфому серозних оболонок або лімфому порожнин тіла.

Лімфома Беркитта може розвиватися на відносно ранніх стадіях ВІЛ-інфекції за наявності відносно стійкого рівня CD4-лімфоцитів, на відміну від дифузної В-клітинної лімфоми, яка зазвичай розвивається на більш пізніх стадіях захворювання та у пацієнтів, які мають низький рівень CD4-лімфоцитів. Первинні лімфоми головного мозку, як правило, розвиваються у пацієнтів з числом CD4-лімфоцитів менше 50 в 1 мкл (501–503). Оскільки у загальній популяції дітей НХЛ розвивається рідко, всі діти з цим захворюванням мають бути обстежені на ВІЛ.

3.1. Клініка та діагностика лімфом

У більшості випадків лімфоми виявляють на пізніх стадіях захворювання. Головний симптом лімфом — збільшення лімфатичних вузлів. Лімфоми представляють собою щільні, нерухомі або малорухомі безболісні утворення. У 60–80 % випадків у пацієнтів виявляються загальні симптоми інтоксикації: лихоманка, профузний нічний піт, втрата маси тіла більше 10 % від вихідного рівня, що не пояснюються іншими причинами. Нерідко спостерігаються астения, виражене нездужання і швидке погіршення фізичного стану. Часто є екстранодальні вогнища лімфом, іноді дуже великі. Вогнища можливі в будь-яких органах — у серці, яечках, молочних залозах, сечовому міхурі, очниці, м'язах, кістках, але найчастіше вогнища виявляються в шлунково-кишковому тракті, печінці і кістковому мозку. Можливо також вторинне ураження ЦНС. При наявності екстранодальних вогнищ симптоматика залежить від їх локалізації. Можливі біль у животі, жовтяниця, гепато-, спленомегалія, кровотечі або симптоми кишкової непрохідності, біль у кістках при пухлинній інфільтрації скелета і головний біль при ураженні головного мозку. Ураження ЦНС розвивається у 15–20% хворих і характеризується деякою зміною поведінки; паралічами черепно-мозкових нервів, судомами або геміпарезами (194). У загальному аналізі крові може бути панцитопенія і анемія (приблизно в 20% випадків).

Для виживання пацієнтів важливе значення має швидка гістологічна діагностика, яка включає біопсію новоутворення, пункцію кісткового мозку та двобічну трепанобіопсію. Матеріал досліджують морфологічно і обов'язково проводять імуногістохімію. Для визначення стадії захворювання (метастазування лімфоми) необхідні наступні дослідження: КТ органів грудної та черевної порожнини, шиї, кісток, МРТ (КТ) головного мозку з контрастуванням; цитологічне дослідження спинномозкової рідини, гамасцинтиграфія (за необхідності). Крім визначення рівня CD4-лімфоцитів та ВН, потрібні наступні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, рівні С-реактивного білка і сечової кислоти, активність ЛДГ, біохімічні показники функції нирок та печінки, електроліти. ЕКГ та ЕхоКГ також мають важливе значення.

3.2. Лікування лімфом

Лікування лімфоми включає обов'язкове призначення АРТ і стандартнодозовий СНОР (СНОЕР) режим поліхіміотерапії. Завдання спеціаліста з ВІЛ-інфекції у дітей — своєчасно оцінити можливі лікарські взаємодії та оптимізувати режим АРТ до початку лікування. СНОР-режим включає циклофосфамід, адриаміцин, вінкристин і преднізолон. СНОЕР-режим додатково включає етіонамід. Супровід протоколу поліхіміотерапії здійснює дитячий онколог. Зазвичай стандартний протокол включає 6 блоків СНОР у комбінації з ендолюмбальним введенням цитостатиків для попередження уражень нервової системи. Кількість протирецидивних блоків визначає онколог залежно від термінів встановлення клініколабораторної та рентгенологічної ремісії. Лікування потрібно починати негайно, оскільки зазвичай лімфоми швидко прогресують. Зокрема, не слід втрачати час на тривале обстеження з метою визначення стадії захворювання: необхідні дослідження потрібно провести за тиждень.

Лабораторний моніторинг токсичності поліхіміотерапії здійснюється згідно з протоколом СНОР. Найчужчі прояви токсичності поліхіміотерапії включають: нейтропенічну лихо-

манку, оральний мукозит, синдром лізису пухлини. Профілактика опортуністичних інфекцій здійснюється залежно від ступеня імунodefіциту.

З впровадженням високоактивної АРТ частота появи лімфом суттєво знизилася. Ширше використання хіміотерапії поліпшило виживання пацієнтів з лімфомами. Проте прогноз лімфом у ВІЛ-інфікованих дітей все ще залишається дуже серйозним.

4. Гематологічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей

Ураження системи крові — найчастіші прояви ВІЛ-інфекції у дітей (504). У структурі гематологічних порушень провідну роль відіграють анемія, лімфо-, нейтро-, тромбоцитопенія та порушення коагуляції. Механізми розвитку гематологічних уражень у ВІЛ-інфікованих дітей зумовлені порушеннями у гемопоезі, підвищеною деструкцією клітин крові та гемокоагуляційними змінами. Серед провідних етіологічних чинників порушень гемопоезу виділяють ВІЛ-асоційовану мієлосупресію, лікарську мієлосупресію, опортуністичні інфекції, злоякісні ураження кісткового мозку, автоімунну деструкцію кісткового мозку. Ураження кісткового мозку може бути результатом прямого інфікування клітин — прогеніторів ВІЛ та непрямого ураження через допоміжні клітини. Наприклад, мегакаріоцити експресують CD4- і CCR5- рецептори, через які ВІЛ потрапляє до клітини та спричиняє пряму супресивну дію. Інший механізм виглядає наступним чином: інфіковані Т-лімфоцити і макрофаги виробляють TGF (transforming growth factor), інтерферон, фактор некрозу пухлин, яким властиве пригнічення мегакаріоцитопоезу. ВІЛ може також інфікувати клітини строми. Мієлосупресивні якості характерні для AZT, ТМП/СМК, ганцикловіру. МАК-інфекція, Parvovirus B19, ЦМВ також здатні порушувати мієлопоез. Інфільтрація кісткового мозку ВІЛ-асоційованими злоякісними новоутвореннями, у першу чергу НХЛ, супроводжується порушенням гемопоезу, який може стати ознакою онкопроцесу. Автоімунна деструкція клітин периферійної крові зазвичай призводить до тромбоцитопенії, проте також може бути провідним чинником анемії та нейтропенії (505–509).

Дослідження вказують, що середнє значення ШОЕ у ВІЛ-інфікованих осіб вище ніж в загальній популяції. Значне підвищення ШОЕ може розцінюватись як скринінговий маркер ВІЛ-інфекції. У ВІЛ-інфікованих хворих ШОЕ може підвищуватись під час розвитку коінфекцій, особливо при туберкульозі. (510, 511).

4.1. Анемія

Анемія — зниження концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів нижче нормального рівня, є одним з найчастіших проявів гематологічних порушень у дітей з ВІЛ-інфекцією (512). Частота анемії серед ВІЛ-інфікованих дітей, за даними різних досліджень, коливається у діапазоні 70–100%. Серед перинатально інфікованих ВІЛ дітей першого року життя прояви анемії спостерігаються у 37%. На тлі перебігу опортуністичних інфекцій у більшості дітей спостерігається анемія. Анемія асоціюється з високим ризиком летальності у дітей до 3 років (513, 514). Постійні прояви анемії у дітей старшого віку та дорослих є чинником зниження тривалості життя, в тому числі у пацієнтів, які отримують АРТ.

4.1.1. Клініка та діагностика анемії

Клінічні ознаки анемії у ВІЛ-інфікованих дітей такі ж, як у не інфікованих ВІЛ дітей: загальна слабкість, підвищена втома, підвищена сонливість; блідість шкіри; тахіпное, тахікардія, при аускультатії систолічний шум, послаблення серцевих тонів; запаморочення, порушення свідомості — у важких випадках.

Діагностика анемії включає:

- Збір анамнезу та огляд дитини. Ретельної уваги потребує оцінка наступних ознак: втрата маси тіла, кровотечі, персистуюча лихоманка, періодична жовтяниця, харак-

тер випорожнень — потемніння сечі, дьогтеподібні випорожнення, характер харчування. Збирається докладна інформація про медикаменти, які вживаються дитиною. Періодична жовтяниця, випадки холецистектомії, спленектомії, анемії у членів родини можуть свідчити про можливий вроджений генез анемії.

- Лабораторне обстеження: динаміка загальних аналізів крові, сечі; ретикулоцити, морфологія та розмір еритроцитів; аналіз калу на приховану кров; біохімічне дослідження крові (загальний білірубін та фракції, АЛАТ, АСАТ); сироваткове залізо, трансферин; УЗД черевної порожнини; проба Кумбса при підозрі на імунний характер анемії; серологічні дослідження або ПЛР тести крові на ЦМВ, Епштейна-Барр-вірус, парвовірус; дослідження крові на МАК-культуру; дослідження пунктату кісткового мозку (морфологія, цитологія, вірусологія, бактеріологія).

4.1.2. Лікування анемії

Медичне ведення дитини з анемією потребує участі гематолога. Основні підходи до лікування анемії з урахуванням причини їх виникнення наведені у таблиці 16.

Таблиця 16

Підходи до лікування анемії у дітей з ВІЛ-інфекцією з урахуванням причини її виникнення (194)

Причина анемії	Лікувальні заходи
Зниження продукції еритроцитів та дефект дозрівання	
Хронічні хвороби, запальні процеси	Лікування основного захворювання
Вплив ВІЛ на еритропоєз	АРТ/еритропоєтин
Інфекції: – <i>Mycobacterium avium complex</i> – <i>Parvovirus B19</i> – <i>Cytomegalovirus</i> – <i>Epstein-Barr Virus</i> – <i>Histoplasmosis</i>	– Антибіотики – Внутрішньовенний імуноглобулін – Ганцикловір – Підтримуюча терапія – Протигрибкова терапія
Медикаменти: – Зидовудин – Ганцикловір – ТМП/СМК	– Оптимізація режиму застосування препарату і/або еритропоєтин – Оптимізація режиму застосування препарату і/або еритропоєтин – Заміна препарату
Інфільтрація кісткового мозку злоякісними новоутвореннями: лімфома, лейкемія	Хіміотерапія
Дефіцит вітамінів та мікроелементів: заліза, фолатів, вітаміну B ₁₂	Харчові добавки, вітамінні препарати з вмістом залізу, фолатів, вітаміну B ₁₂
Автоімунна гемолітична анемія	- Глюкокортикостероїди
Спадкові ураження еритроцитів	
Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази	Заміна препаратів, гемотрансфузія у тяжких випадках
Гемоглобінопатія	Препарати фолатів, гемотрансфузія у важких випадках
Таласемія	Препарати фолатів, гемотрансфузія у важких випадках
Інші медикаменти	
Примахін	Заміна препарату
Дапсон	Заміна препарату
Сульфонамід	Заміна препарату

Причина анемії	Лікувальні заходи
Інші захворювання	
Гемолітико-уремічний синдром	Плазмафарез
Гіперспленізм	У важких випадках — спленектомія
Підвищені втрати еритроцитів	
Кровотечі	Лікування основних причин
	Препарати заліза
	Гемотрансфузія у тяжких випадках

Еритропоетин стимулює еритропоез. Препарат призначають для лікування анемії, що зумовлена зниженням продукції еритроцитів у кістковому мозку. У ВІЛ-інфікованих осіб призначення еритропоетину сприяє відновленню активності та поліпшенню якості життя, подовженню тривалості життя, знижує потребу в гемотрансфузіях (516).

Дози та алгоритм застосування еритропоетину у дітей (рис. 3):

- 100–150 ОД/кг 3 рази на тиждень (підшкірні ін'єкції);
- за відсутності ефекту доза збільшується на 50 ОД/кг кожні 4 тижні до досягнення максимальної дози (300 ОД/кг);
- підбір лікувальної дози проводиться під контролем рівня гемоглобіну та гематокриту;
- збільшення гематокриту до 40 % дозволяє знизити дозу еритропоетину на 50 ОД/кг та перевести пацієнта на підтримуючу дозу;
- підбір підтримуючої дози еритропоетину потребує моніторингу рівня гемоглобіну та гематокриту 1 раз на 2 тижні;
- збільшення рівня гемоглобіну до 140 г/л потребує відміни препарату та відновлення його застосування після зниження гемоглобіну до 110 г/л.

Ефективність від прийому еритропоетину спостерігається після 4–5 тижнів від початку лікування. Тривалість лікування визначається потребами пацієнта.

Доведена гіпоксемія (зниження pO_2 , SpO_2) та наявність серцевої недостатності є показаннями до призначення терапії киснем та переливання еритроцитарної маси.

4.2. Нейтропенія

Абсолютна нейтропенія визначається рівнем нейтрофілів менше за $1,5 \times 10^9$ /л. Майже 41% дітей з ВІЛ-інфекцією мають кількість нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9$ /л і 5% $< 0,5 \times 10^9$ /л (516). Нейтропенія спостерігається в 65% дітей з опортуністичними інфекціями і в 34% дітей без ознак опортуністичних інфекцій. Знижена бактерицидна активність нейтрофілів та порушення хемотаксису поруч з нейтропенією найчастішими ознаками дефіциту нейтрофільного ланцюга імунної відповіді (517).

Наявність антинейтрофільних антитіл асоціюється із важкою нейтропенією, їх поява в крові, ймовірно, корелює з присутністю імунних комплексів та НІА антитіл, проте наявність антинейтрофільних антитіл не корелює із ступенем нейтропенії (518). Кількісний та якісний дефіцит нейтрофілів водночас з дефіцитом інших імунних функцій організму — умова розвитку та важкого перебігу опортуністичних інфекцій

4.2.1. Клініка та діагностика нейтропенії

Кількісний та якісний дефіцит нейтрофілів водночас з дефіцитом інших імунних складових організму — умова розвитку та тяжкого перебігу опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (519).

Клінічні наслідки нейтропенії — рецидивуючі вогнища локалізованої гнійної інфекції, інфекції порожнини рота (стоматит, гінгівіт, пародонтоз). Тяжкі нейтропенії характеризую-

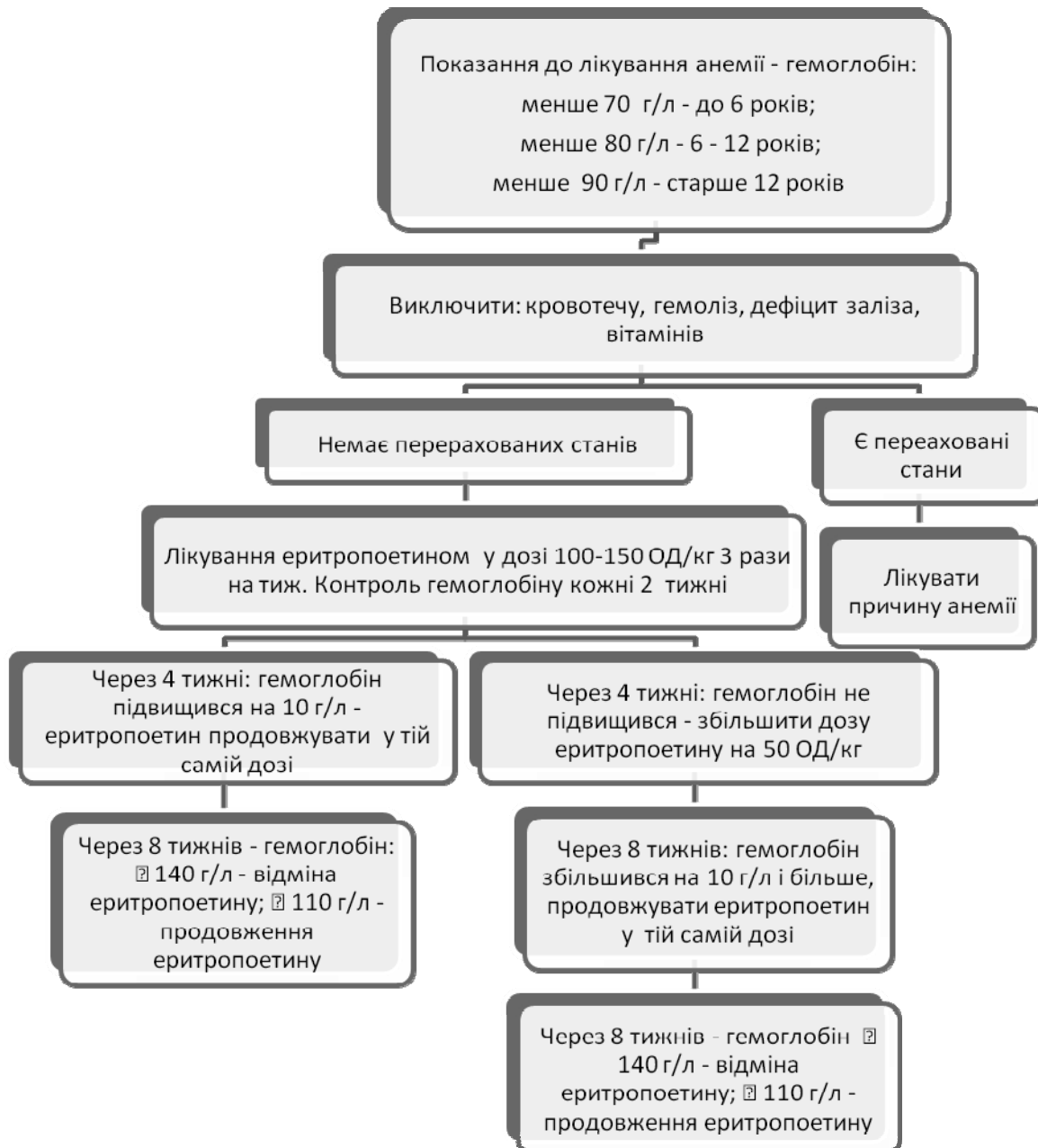


Рис. 3 Алгоритм тактики ведення дитини з анемією

ються загальним важким станом з інтоксикацією, лихоманкою, частими тяжкими бактеріальними та грибковими інфекціями, некротичними ураженнями слизових оболонок, рідше шкіри, деструктивними пневмоніями, високим ризиком розвитку сепсису і високою летальністю при неадекватному лікуванні. На тлі бактеріальних ускладнень виникає нейтрофільний лейкоцитоз, який через 2–3 доби змінюється лейкопенією.

Діагностика нейтропенії включає:

- Збір анамнезу та огляд дитини. Ретельної уваги потребує оцінка наступних ознак: структура, частота і характер перебігу інфекційних хвороб у дитини, інформація щодо медикаментів, які вживаються дитиною, характер харчування.
- Лабораторне обстеження: підрахунок абсолютної кількості нейтрофілів (в динаміці, не менше 3 досліджень з інтервалом в 7–10 днів); серологічні дослідження або ПЛР тести крові на ЦМВ, Епштейна-Барр-вірус, парвовірус; дослідження крові на МАК-культуру; дослідження пунктату кісткового мозку (морфологія, цитологія, вірусологія, бактеріологія) при наявності лихоманка невідомого походження або пригнічення двох і більше клітинних ліній.

4.2.2. Лікування нейтропенії

Медичне ведення дитини з нейтропенією потребує участі гематолога. Основні підходи до лікування нейтропенії з урахуванням причини їх виникнення наведені в таблиці 17.

Таблиця 17

Підходи до лікування нейтропенії у дітей з ВІЛ-інфекцією з урахуванням причини її виникнення (194)

Причини розвитку нейтропенії	Лікувальні заходи
<i>Порушення мієлопоезу.</i>	
Вплив ВІЛ на мієлопоез	АРТ і/або колонієстимулюючий фактор гранулоцитів(G-CSF, GM-CSF)
Мієлотоксичний вплив медикаментів: – Зидовудин – Ганцикловір – Триметопри/сульфаметоксазол – Інтерферон – Цитостатики – Пентамідин	Оптимізація режиму застосування/ відміна препарату
Інфекції – <i>Mycobacterium avium complex</i> – <i>Parvovirus B19</i> – <i>Cytomegalovirus</i> – <i>Epstein-Barr Virus</i> – <i>Histoplasmosis</i>	Антибіотики Внутрішньовенний імуноглобулін Ганцикловір Підтримуюча терапія Протигрибкова терапія
Інфільтрація кісткового мозку злоякісними новоутвореннями: лімфома, лейкемія	Хіміотерапія Хіміотерапія
Дефіцит вітамінів та мікроелементів: фолатів, вітаміну B ₁₂	Харчові добавки, вітамінні препарати з вмістом фолатів, вітаміну B12
<i>Підвищена деструкція нейтрофілів на периферії.</i>	
Гіперспленізм	У тяжких випадках — спленектомія
Гострі інфекції	Відповідне етіотропне і патогенетичне лікування
Антигранулоцитарні антитіла*	

Примітка: *Наявність антигранулоцитарних антитіл часто зустрічається у дітей з ВІЛ-інфекцією, але кореляції між їх концентрацією та глибиною нейтропенії не встановлено.

Колонієстимулюючий фактор гранулоцитів/макрофагів (G-CSF і GM-CSF) — цитокіни, збільшують кількість і поліпшують функцію циркулюючих нейтрофілів. Застосовуються у випадках розвитку нейтропенії на тлі мієлотоксичної дії медикаментів, у тому числі АРВ-препаратів. Початкова доза: 10 μg/kg 1 раз на добу щоденно до збільшення кількості нейтрофілів до 1,5–2 × 10⁹/л. Підтримуюча доза: 1.2 μg/kg на добу щоденно; дітям старше 13 років — 300 μg 3 рази на тиждень.

Пацієнти з нейтропенією потребують потужного антибактеріального лікування антибіотиками широкого спектра дії (комбінація цефалоспорино III покоління з тейкопланіном або ванкоміцином).

Специфічної профілактики не існує. При призначенні препаратів з негативним впливом на мієлопоез слід оцінювати ризик посилення токсичних ефектів кількох препаратів.

4.3. Тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія зустрічається у третини дітей, хворих на ВІЛ інфекцію. Якщо помірна тромбоцитопенія (менше $50 \times 10^9/\text{л}$) супроводжується з пригніченням еритроцитарного та лейкоцитарного ряду або спленоменгальією може мати місце гіперспленізм або ураження печінки. Причиною тромбоцитопенії можуть бути зниження вироблення тромбоцитів, прискорене їх руйнування, споживання при ДВЗ-синдромі, депонування тромбоцитів і поєднання цих факторів. У ВІЛ-інфікованих є структурні порушення мегакаріоцитів, крім того, в мегакаріоцитах виявлена РНК ВІЛ (520). Причиною тромбоцитопенії також може бути пухлинна інфільтрація кісткового мозку та інфекції. Лікарські засоби, за винятком протипухлинних, рідко пригнічують продукцію тромбоцитів (194)

4.3.1. Клініка та діагностика тромбоцитопенії

Легка тромбоцитопенія зазвичай протікає безсимптомно. Якщо число тромбоцитів знижується до $30\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, можуть з'являтися петехії та екхімози на шкірі, кровоточивість слизових оболонок порожнини рота, носові та маткові кровотечі; виникає ризик післяопераційної кровотечі. У рідкісних випадках тяжка тромбоцитопенія ускладнюється внутрішньочерепним крововиливом (521).

Діагностика тромбоцитопенії включає:

- Збір анамнезу та огляд дитини. Ретельної уваги потребує оцінка наступних ознак: легкість появи синців, частота виникнення петехіальної висипки, геморагій, особливо носових. Головний біль та вогнищева неврологічна симптоматика є проявами геморагічного інсульту, інтракраніальної геморагії. Масивна лімфаденопатія може вказувати на неопластичні процеси, інфекції: Епштейна-Барр-вірус або ЦМВ.
- Лабораторне обстеження: загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули та абсолютної кількості всіх клітин; поєднання анемії з нейтропенією на тлі тромбоцитопенії може вказувати на порушення мієлопоезу, неопластичні процеси, інфекційні хвороби; еритропенія в поєднанні з тромбоцитопенією — можлива ознака гемолітико-уремічного синдрому, ДВЗ-синдрому); серологічні дослідження або ПЛР тести крові на ЦМВ, Епштейна-Барр-вірус, парвовірус; дослідження крові на МАК-культуру; дослідження пунктату кісткового мозку (морфологія, цитологія, вірусологія, бактеріологія); коагулограма.

4.3.2. Лікування тромбоцитопенії

Лікування дітей з ВІЛ-інфекцією, які мають прояви тромбоцитопенії, залежить від факторів, що спричинили її розвиток та тяжкості проявів (194). Основні підходи до лікування тромбоцитопенії з урахуванням причини їх виникнення наведені в таблиці 18.

Таблиця 18

Підходи до лікування тромбоцитопенії у дітей з ВІЛ-інфекцією з урахуванням причини її виникнення (194)

Причини розвитку тромбоцитопенії ¹	Лікувальні заходи
<i>Порушення тромбоцитопоезу.</i>	
Прямий вплив ВІЛ на тромбоцитопоез ²	АРТ
Мієлотоксичний вплив медикаментів: <ul style="list-style-type: none"> • Зидовудин • Ганцикловір • Цитостатики • Ванкоміцин 	Оптимізація режиму застосування / відміна препарату

Причини розвитку тромбоцитопенії ¹	Лікувальні заходи
Інфекції <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium avium complex</i> • <i>Cytomegalovirus</i> • <i>Epstein-Barr Virus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – Антибіотики – Ганцикловір – Підтримуюча терапія
Інфільтрація кісткового мозку злоякісними новоутвореннями: лімфома, лейкоз	Хіміотерапія
Дефіцит вітамінів та мікроелементів: фолатів, вітаміну В ₁₂	Харчові добавки, вітамінні препарати з вмістом фолатів, вітаміну В ₁₂
Підвищена деструкція тромбоцитів на периферії.³	
Імунна тромбоцитопенія ⁴	Внутрішньовенний імуноглобулін, глюкокортикостероїди, у важких випадках — спленектомія
ДВЗ-синдром ⁵	Трансфузія плазми, тромбоцитарної маси — у важких випадках, підтримуюча терапія
Гемолітико-уремічний синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура	Плазмафарез, підтримуюча терапія
Підвищена секвестрація тромбоцитів в селезінці.	Видалення селезінки у важких випадках

Примітки:

1. Можливе поєднання декількох причин виникнення тромбоцитопенії.
2. ВІЛ безпосередньо впливає на порушення тромбозу і прискорює руйнування тромбоцитів на периферії.
3. Тривалість життя тромбоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією менше, навіть при нормальній їх кількості.
4. На поверхні тромбоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією присутня збільшена кількість імуноглобулінів; в сироватці крові визначається висока концентрація антитіл проти тромбоцитарного глікопротеїну 3a; кількість тромбоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією зростає при лікуванні тими ж самими методами, які застосовуються в терапії імунної тромбоцитопенії; все зазначене свідчить про присутність імунних механізмів розвитку тромбоцитопенії.
5. ДВЗ-синдром може стати наслідком застосування G-CSF, GM-CSF.

Ідіопатична тромбоцитопенія це — зниження кількості тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$ невстановленої етіології. Більшість випадків пояснюється інфікуванням поліпотентних клітин кісткового мозку (522). Стандартні методи лікування включають: преднізолон, довенний імуноглобулін, довенний анти-D-глобулін, спленектомію. Стартова доза преднізолону 2–4 мг/кг на добу, ефективність настає швидко, але постлікувальний ефект не стійкий. Тривалість лікування у дітей не встановлена, однак, довге за часом застосування стероїдів супроводжується розвитком побічних явищ, серед яких: поглиблення імунодефіциту, грибові інфекції, розвиток остеопенії.

Призначення довенного імуноглобуліну викликає швидкий і достатньо тривалий ефект. Ймовірний механізм дії — блокада антитромбоцитарних антитіл і Fc- рецепторів селезінки. Препарат призначається в дозі 1–2 г/кг. Лікувальна доза вводиться протягом 2–5 днів. Перша інфузія починається із швидкістю 0,001 мл/кг за 1 хв. з подальшим збільшенням швидкості кожні 30 хв. на 0,001 мл/кг за 1 хв. Максимальна швидкість — 0,06 мл/кг за 1 хв. Призначення довенного імуноглобуліну є досить безпечним методом лікування, проте вітальні функції відстежуються кожні 15 хв. в перші 30 хв. введення і кожні 30 хв. — у наступну годину введення, в подальшому — кожну години. Ускладнення частіше спостерігаються у пацієнтів з гострими інфекціями або системним запаленням. Побічні ефекти довенного імуноглобуліну: головний біль, свербіння шкіри, підйом температури, нудота/блювання, слабкість, грипоподібний синдром, висипка, колапс, асептичний менінгеальний синдром. Більшість побічних

явищ проходять самостійно і пов'язані із швидкістю введення. За допомогою ацетамінофену можна попередити розвиток грипоподібних та фебрильних реакцій. У важких випадках застосовуються глюкокортикостероїди. Недоліки методу: висока вартість препарату, тривалі за часом внутрішньовенні інфузії.

Анти-D-імуноглобулін є ефективним засобом підвищення кількості тромбоцитів. Механізм дії базується на зв'язуванні резус-позитивних еритроцитів та блокуванні Fc-рецепторів селезінки. Не призначається особам з резус-негативною кров'ю та видаленою селезінкою. Переваги методу: ефективність, швидкість інфузії, малий спектр побічних явищ. Недоліки методу: висока вартість препарату (але менша за внутрішньовенний імуноглобулін), ризик гемолізу, ризик передачі трансфузійних інфекцій.

Спленектомія — хірургічний метод видалення селезінки. Не впливає на прогресування ВІЛ, однак може погіршити загальний стан пацієнта за рахунок збільшення частоти бактеріальних інфекцій. Перед операцією дітей імунізують проти *Strep.pneumoniae*, *N.meningitidis*, Ніб-інфекції. У випадках тяжкої імуносупресії відповідь на щеплення може бути недостатньою. У частини пацієнтів ефект від спленектомії щодо рівня тромбоцитів спостерігався короткий час та був незначним.

4.4. Коагулопатії

Підвищена кровоточивість та схильність до тромбозів є проявами порушень із боку системи згортання крові. Діагностика коагулопатії та вибір оптимальної тактики лікування потребує участі гематолога.

Підходи до лікування коагулопатій наведені у табл. 19.

Таблиця 19

Підходи до лікування коагулопатій у дітей з ВІЛ-інфекцією з урахуванням причини її виникнення (194)

<i>Причини розвитку коагулопатій</i>	<i>Лікувальні заходи</i>
<i>Хвороби із підвищенням крововиливом</i>	
Дефіцит фактора VIII	Концентрат фактора VIII
Дефіцит фактора IX	Концентрат фактора IX
Хвороба Вілебранда	Концентрат фактора Вілебранда
Дефіцит вітаміну К	Вітамін К, свіжезаморожена плазма у тяжких випадках
Хвороби печінки	Свіжезаморожена плазма у важких випадках, вітамін К
<i>Хвороби із тромбоутворенням.</i>	
Дефіцит S-протеїну	Лікування тромбозу
Дефіцит ко-фактора II гепарину	Лікування тромбозу

4.5. Вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз

Синдром гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу включає два різних захворювання:

- аутосомнорецесивний первинний, сімейний, спадковий варіант, у генезі якого відіграє роль мутація у гені порфірину (ГЛГ);
- вторинний синдром макрофагальної активації з гемофагоцитозом, який розвивається внаслідок гіперактивації імунної системи із залученням мононуклеарних фагоцитів (ВГЛГ); може спричинятись важкою інфекцією.

Сімейну форму ГЛГ у 1952 році описали J. Farquhar і A. Claireaux. Вона супроводжується наступними клінічними проявами: лихоманка, гепатоспленомегалія, цитопенія, шкірний висип, в подальшому — швидке прогресування хвороби і смерть пацієнтів, незважаючи на лікування антибіотиками і глюкокортикостероїдами (523, 524).

ВГЛГ описаний в імуноскомпрометованих пацієнтів, хворих на ВІЛ-інфекцію, ТБ, бактеріальні та паразитарні інфекції, у зв'язку з чим використовується термін «гемофагоцитарний синдром, що асоціюється з інфекцією» (ІАГФС) або ВГЛГ (525). У педіатричній практиці ВГЛГ можуть також спричиняти ревматичні хвороби, злоякісні пухлини, метаболічні захворювання, тривале парентеральне живлення (синдром накопичення жиру). ВГЛГ складний для прогнозування синдром, він може спонтанно виліковуватися, а може призводити до загибелі (526). Пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції і, як наслідок гіперактивація імунної системи у дітей, є провідною причиною розвитку ВГЛГ у ВІЛ-інфікованих дітей (527). Окрім ВГЛГ, синдром гіперактивації імунної системи при ВІЛ-інфекції підвищує ризик кардіоваскулярних захворювань, ураження нирок, злоякісних новоутворень, передчасного старіння та скорочення тривалості життя (528).

4.5.1. Клініка та діагностика ВГЛГ

Діагноз ГЛГ / ВГЛГ встановлюють на підставі визнаних міжнародних діагностичних критеріїв, якими передбачено виявлення у пацієнта 5 з 8 основних клінічних і лабораторних критеріїв (табл. 20) (529).

Таблиця 20

Критерії діагнозу ГЛГ / ВГЛГ

Симптом ГЛГ (ВГЛГ)	Значення для діагностики ГЛГ / ВГЛГ
Основні діагностичні ознаки	
Лихоманка	Гіпертермія 38,5 °С, триває упродовж більш ніж 7 діб
Спленомегалія	Селезінка виступає з-під лівого підребер'я більш ніж на 3 см
Цитопенія	Пригнічення щонайменше двох клітинних ліній за наступними значеннями: <ul style="list-style-type: none"> – абсолютна нейтропенія < 1,0 x 10⁹/л; – тромбоцитопенія < 100 x 10⁹/л; – гемоглобін < 90 г/л
Гіпофібриногенемія або гіпертригліцеридемія	<ul style="list-style-type: none"> – фібриноген < 1,5 г/л – тригліцериди > 2 ммоль/л
Збільшення феритину у сироватці крові	Більше 500 мкг/л. Визначення феритину в подальшому використовується для оцінки перебігу ГЛГ/ВГЛГ та ефективності лікування
Феномен гемофагоцитозу	Наявність гемофагоцитів в аспіраті кісткового мозку, лімфатичному вузлі, селезінці та відсутність морфологічних даних на користь злоякісного процесу у біоптатах цих органів
Висипка на шкірі	Зустрічається у 50% пацієнтів, частіше на шиї, за вухами, макулопальозні, пласкі, воскоподібні, забарвлені елементи
Лімфаденопатія	Зустрічається дуже часто при фізикальному огляді дитини.
Додаткові діагностичні ознаки	
Інші симптоми	Набряки та геморагії на яснах, які можуть призводити до втрати зубів; Черевний біль, блювання, діарея, втрата ваги, анорексія, затримка фізичного розвитку (530)

Симптом ГЛГ (ВГЛГ)	Значення для діагностики ГЛГ / ВГЛГ
Докази інфекцій	Серологічні, ПЛР до ВІЛ, ТБ, Епштейна-Барр-вірус, ВПГ I та II типу, інших герпес вірусів
Докази коагулопатії	Збільшення часу активації тромбопластину
Жовтяниця	Збільшення загального білірубіну у крові
Ускладнення з боку нервової системи	Зустрічається у 50% дітей, провідні ознаки: судоми, атаксія, геміплегія, ментальні зміни, збудження, дратівливість (531)

Допоміжними діагностичними ознаками ВГЛГ вважаються помірні неврологічні симптоми у поєднанні з помірним плеоцитозом і підвищеним рівнем білка у спинномозковій рідині, підвищення АлАТ, АсАТ, білірубіну і ЛДГ. Слід пам'ятати, що сімейна форма ГЛГ не виключається у ВІЛ-інфікованої дитини, як і у будь-якої іншої дитини. На користь сімейного характеру захворювання свідчить розвиток проявів на першому році життя, обтяжений сімейний анамнез, що вказує на наявність аутосомно-рецесивних спадкових захворювань, а також персистенція дефектів клітинної цитотоксичності після досягнення клініко-лабораторної ремісії захворювання. Остаточна верифікація сімейної форми ГЛГ здійснюється на підставі молекулярно-генетичного аналізу.

4.5.2. Лікування ВГЛГ

Час встановлення діагнозу ВГЛГ та призначення лікування відіграють ключову роль у супроводі пацієнтів з ВГЛГ (532). Протокол «НЛН-2004» не враховує особливості лікування ГЛГ (ВГЛГ) у ВІЛ-інфікованих дітей. Зазвичай пацієнтам на фоні АРТ рекомендується імуносупресивна терапія для пригнічення гіперактивації імунної системи, яка включає глюкокортикостероїди, цитостатики, довенний імуноглобулін, профілактика опортуністичних інфекцій, стимуляція лейкопоезу, гемотрансфузії, стимуляція еритропоезу, при зниженні кількості тромбоцитів менше $10 \times 10^9/\text{л}$ — трансфузія тромбоконцентрату (533).

Медичне ведення ВІЛ-інфікованої дитини з ВГЛГ здійснюється за участю онкогематолога.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 11. HIV treatment and care for children Clinical Protocol for the WHO European Region (2012 revision) — http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/168394/Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
2. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2012 revision. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/168393/Paediatric-Protocol-11-EN-2012-06-27.pdf).
3. 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, August 26, 2009 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e0826a1.htm>)
4. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599085_eng.pdf).
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, (Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council — OARAC) update the August 11, 2011 (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/45/whats-new-in-the-guidelines>)
6. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Medicine, 2009, 10:591–613.
7. A summary of the United Nations Convention on the Rights of the Child <http://www.unicef.org.uk/Documents/Publication-pdfs/crcsummary.pdf?epslanguage=en>
8. Adolescence An Age of Opportunity — https://www.unicef.no/Om+UNICEF/Publikasjoner/_attachment/11257?ts=12e58d46fd6
9. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012) ... http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf
10. Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку. Оптимизация клинической тактики и эффективные методы ликвидации новых случаев ВИЧ-инфекции у детей Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.), — ВОЗ, 2012. — 71 с. http://www.who.int/hiv/PMTCT_update.pdf
11. Burgard M, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J Pediatr. 2012 Jan;160(1):60–6.e1. Epub 2011 Aug.
12. Early detection of HIV infection in infants and children. Guidance note on the selection of technology for the early diagnosis of HIV in infants and children. Summary of recommendations. — WHO, May 2007.
13. 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. 2008;57(RR-10):1–12
14. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings / G. G. Sherman. G. Stevens., S. A. Jones et al. // J. AIDS. — 2005. — N 38 (5). — P. 615–617.
15. Dried blood spots perform well in viral load monitoring of patients who receive antiretroviral treatment in rural Tanzania / A. Johannessen, C. Garrido, N. Zahonero et al.// — Clin. Infect. Dis. — 2009. — N 49. — P. 976–981.

16. Multicenter evaluation of use of dried blood and plasma spot specimens in quantitative assays for human immunodeficiency virus RNA: measurement, precision, and RNA stability / D. Brambilla, C. Jennings, G. Aldrovandi et al. // — J. Clin. Microbiol. — 2003. — N 41. — P. 1888–1893.)
17. Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda / A. Fischer et al. // — J. Clin. Microbiology. — 2004. — N 42 (1). — P. 16–20.
18. Simple, sensitive, and specific detection of human immunodeficiency virus type 1 subtype B DNA in dried blood samples for diagnosis in infants in the field / I. A. Beck et al. // J. Clin. Microbiology. — 2001. — N 39(1). — P. 29–33.
19. KIDS-ART-LINC Collaboration. Low risk of death, but substantial program attrition, in pediatric HIV treatment cohorts in sub-Saharan Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 49:523–531.
20. Violari A et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:2233–2244.
21. Mphatswe W et al. High frequency of rapid immunological progression in African infants infected in the era of perinatal HIV prophylaxis. *AIDS*, 2007, 21:1253–1261.
22. Goetghebuer T et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*, 2009, 23:597–604.
23. Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичну допомогу і соціальний супровід ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей : Наказ МОЗ України, МОН України, Міністерства у справах сім'ї, молоді та спорту України, Державного департаменту з питань виконання покарань від 23.11.2007 р. № 740/1030/4154/312/614. — К., 2007.
24. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*. 1992;327(17):1246–1247
25. Risk Factors for In Utero and Intrapartum Transmission of HIV / L. S. Magder, L. Mofenson, E. Mary et al. // — J. AIDS. — 2005. — N 38(1). — P. 87–95..
26. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(19):1337–1342.
27. Havens PL, Mofenson LM. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics*. 2009;123(1):175–187.
28. Lamber J et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 34:512–519.
29. Delamare C et al. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1997, 15:121–125.
30. Young N et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-b subtypes. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 24:401–407.
31. Nesheim S et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32:192–195.
32. Horwood C et al. Diagnosis of paediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bulletin of the World Health Organization*, 2003, 81:858–866.
33. De Baets AJ et al. Care and treatment of HIV-infected children in Africa: Issues and challenges at the district hospital level. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2007, 26:163–173
34. Peltier C et al. Validation of 2006 WHO prediction scores for true HIV infection in children less than 18 months with a positive serological HIV test. *PLoS One*, 2009, 4:e5312.
35. Jones SA, Sherman GG, Coovadia AH. Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of HIV infection in infancy? *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:559–560.
36. Read JS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics*. 2007;120(6):e1547–1562.
37. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173–1180.

38. Kovacs A, Xu J, Rasheed S, et al. Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(11):948–954.
39. Influence of mother and infant zidovudine treatment duration on the age at which HIV infection can be detected by polymerase chain reaction in infants / Prasitwattanaseree S et al. // — *Antiviral therapy.* — 2004. — № 9(2). — P.179–185
40. Sohn AH, Thanh TC, Thinh le Q, et al. Failure of human immunodeficiency virus enzyme immunoassay to rule out infection among polymerase chain reaction-negative Vietnamese infants at 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):273–276.
41. Haas J, Geiss M, Bohler T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis.* 1996;174(1):244–245.
42. Kline NE, Schwarzwald H, Kline MW. False negative DNA polymerase chain reaction in an infant with subtype C human immunodeficiency virus 1 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(9):885–886.
43. Obaro SK, Losikoff P, Harwell J, et al. Failure of serial human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reactions to identify human immunodeficiency virus type 1 clade A/G. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(2):183–184.
44. Zaman MM, Recco RA, Haag R. Infection with non-B subtype HIV type 1 complicates management of established infection in adult patients and diagnosis of infection in newborn infants. *Clin Infect Dis.* 2002;34(3):417–418.
45. Frange P, Burgard M, Lachassinne E, et al. Late postnatal HIV infection in children born to HIV-1-infected mothers in a high-income country. *AIDS.* 2010;24(11):1771–1776.
46. Osmanov S, Pattou C, Walker N, et al. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29(2):184–190.
47. Auwanit W, Isarangkura-Na-Ayuthaya P, Kasornpikul D, et al. Detection of drug resistance-associated and background mutations in human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE protease and reverse transcriptase derived from drug treatment-naive patients residing in central Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25(6):625–631.
48. Deshpande A, Jauvin V, Pinson P, et al. Phylogenetic analysis of HIV-1 reverse transcriptase sequences from 382 patients recruited in JJ Hospital of Mumbai, India, between 2002 and 2008. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25(6):633–635.
49. 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.* 2009;58(RR-11):1–166.
50. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. — Режим доступу: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-treatment-guidelines/58/timing-of-diagnostic-testing-in-infants-with-known-perinatal-hiv-exposure>
51. Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, et al. Continued of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol.* 2004;78(2):968–979.
52. Chun TW, Justement JS, Murray D, et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. *AIDS.* 2010;24(18):2803–2808.
53. Dahl V, Josefsson L, Palmer S. HIV reservoirs, latency, and reactivation: prospects for eradication. *Antiviral Res.* 2010;85(1):286–294.
54. Saitoh A, Hsia K, Fenton T, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *J Infect Dis.* 2002;185(10):1409–1416.
55. Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, et al. Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics.* 2007;119(3):e681–693.
56. Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(4):352–357.

57. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*. 2005;115(2):e173–182.
58. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, et al. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(5):725–731.
59. Guillen S, Garcia San Miguel L, Resino S, et al. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990–2006). *HIV Med*. 2010;11(4):245–252.
60. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(1):86–94.
61. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996–2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):918–924.
62. Van Dyke RB, Wang L, Williams PL. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis*. 2008;198(11):1599–1608.
63. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):8–12.
64. Delaugerre C, Chaix ML, Blanche S, et al. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection: mechanisms and long-term outcome. *Retrovirology*. 2009;6:85.
65. Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis*. 2007;195(10):1402–1410.
66. Management of a child with a serious infection or malnutrition: guidelines for the care at the first-referral level in developing countries. Geneva, WHO, 2000.
67. Guidelines for an Integrated Approach to the Nutritional care of HIV-infected children (6 months-14 years). — WHO, 2009. — 42 p.
68. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation. Geneva, WHO, 2003.
69. Miller TL. Nutritional aspects of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17(Suppl. 1):S130–S140.
70. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia, 2nd ed. Geneva, WHO, 1997.
71. Coutsoydis A et al. The effects of vitamin A supplementation on the morbidity of children born to HIV-infected women. *American Journal of Public Health*, 1995, 85(8):1076–1081.
72. Sfawzi WW et al. A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18(2):127–133.
73. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів. — Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595. — Київ, 2011.
74. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;362(9396):1605–1611.
75. Dunn D, Woodburn P, Duong T, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*. 2008;197(3):398–404.
76. Violari A et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:2233–2244.
77. Goetghebuer T et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*, 2009, 23:597–604., 22.
78. Uy J, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(4):450–453. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(13):1743–1753.
79. 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.

80. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1109–1116.
81. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2009;9:140.
82. Chaparro AI, Mitchell CD, Abitbol CL, et al. Proteinuria in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2008;152(6):844–849.
83. Ross AC, O’Riordan MA, Storer N, et al. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):492–498.
84. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009;373(9672):1352–1363.
85. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1815–1826.
86. Shepherd BE, Jenkins CA, Rebeiro PF, et al. Estimating the optimal CD4 count for HIV-infected persons to start antiretroviral therapy. *Epidemiology.* 2010;21(5):698–705.
87. Chintu C et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004, 364:1865–1871.
88. Cross Continents Collaboration for Kids (3C’s 4Kids) Analysis and Writing Committee, Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: A metaanalysis. *AIDS.* 2008, 22:97–105.
89. Dunn D, HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet.* 2003, 362:1605–1611.
90. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS.* 2006, 20:1289–1294.
91. Dunn D et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *Journal of Infectious Diseases.* 2008, 197:398–404.
92. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011, 12: 61–64. ART Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007; 46: 607–615.
93. ART-CC, Mocroft A, Sterne JA, et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 1138–1151.
94. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360: 119–129.
95. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009, 373: 1352–1363.
96. ART Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007; 46: 607–615.
97. Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. *J AIDS* 2004, 36: 702–713.
98. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J AIDS* 2007, 45: 183–192.
99. Palumbo P et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *New England Journal of Medicine.* 2010, 363:1510–1520.
100. Palumbo P et al. NVP- vs LPV/r-based ART among HIV+ infants in resource-limited settings: the IMPAACT P1060 Trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 27 February – 3 March 2011, Boston, MA, USA (Abstract 129LB; <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42501.htm>, accessed 11 November 2011).

101. The PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:273–283.
102. Green H et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007, 21:947–955.
103. Mallal S et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358:568–579.
104. Verhelst D et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002, 40:1331–1333.
105. Karras A et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:1070–1073.
106. Schaaf B et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37:e41–e43.
107. Hazra R et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*, 2005, 116:e846–e854.
108. Purdy J et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Pediatrics*, 2008, 152:582–584.
109. Van Dyke R et al. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198:1599–1608.
110. Aupibul L et al. Haematological changes after switching from stavudine to zidovudine in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 2008, 9:317–321.
111. Kline MW et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4t) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1995, 96(2 Pt 1):247–252.
112. Kline MW et al. A pilot study of combination therapy with indinavir, stavudine (d4T), and didanosine (ddI) in children infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Pediatrics*, 1998, 132(3Pt 1):543–546.
113. Reddi A, Leeper SC. Antiretroviral therapy adherence in children: outcomes from Africa. *AIDS*, 2008, 22:906–907.
114. Simoni J et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*, 2007, 119:1371–1383.
115. Vreeman R et al. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 8:686–691.
116. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007;4(2):65–72.
117. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21–30.
118. Chadwick EG, Rodman JH, Britto P, et al. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(9):793–800.
119. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS.* 2002;16(16):2175–2182.
120. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007;4(2):65–72.
121. Shuter J, Sarlo JA, Kanmaz TJ, et al. HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(1):4–8.
122. Nelson M, Girard PM, Demasi R, et al. Suboptimal adherence to darunavir/ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-infected patients: 96 week ARTEMIS data. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(7):1505–1509.
123. Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1192–1197.

124. Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, et al. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS*. 2009;23(9):1035–1046.
125. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 2002;109(4):e61.
126. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(8):682–689.
127. French T, Weiss L, Waters M, et al. Correlation of a brief perceived stress measure with nonadherence to antiretroviral therapy over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(5):590–597.
128. Katko E, Johnson GM, Fowler SL, et al. Assessment of adherence with medications in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1174–1176.
129. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, et al. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):1035–1041.
130. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(12):1148–1153.
131. Ding H, Wilson CM, Modjarrad K, et al. Predictors of suboptimal virologic response to highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected adolescents: analyses of the reaching for excellence in adolescent care and health (REACH) project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(12):1100–1105.
132. Khan M, Song X, Williams K, et al. Evaluating adherence to medication in children and adolescents with HIV. *Arch Dis Child*. 2009;94(12):970–973.
133. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, et al. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(3):249–255.
134. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1745–1757.
135. Malee K, Williams PL, Montepiedra G, et al. The role of cognitive functioning in medication adherence of children and adolescents with HIV infection. *J Pediatr Psychol*. 2009;34(2):164–175.
136. Haberer J, Mellins C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009;6(4):194–200.
137. Marón G, Herr M, Gaur A, et al. Adherence rates in adolescents prescribed once daily and twice daily doses of highly active antiretroviral therapy (HAART). Paper presented at: St. Jude/PIDS Research Conference; 2008; Memphis, TN.
138. Filho LF, Nogueira SA, Machado ES, et al. Factors associated with lack of antiretroviral adherence among adolescents in a reference centre in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2008;19(10):685–688.
139. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS*. 2002;16(16):2175–2182.
140. Giannattasio A, Albano F, Giacomet V, et al. The changing pattern of adherence to antiretroviral therapy assessed at two time points, 12 months apart, in a cohort of HIV-infected children. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(17):2773–2778.
141. Vreeman R et al. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 8:686–691.
142. Dolezal C et al. The reliability of reports of medical adherence from children with HIV and their adult caregivers. *Journal of Pediatric Psychology*, 2003, 28:355–361.
143. Gibb DM et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22:56–62.
144. Simoni J et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*, 2007, 119:1371–1383.
145. Соціально-психологічна робота з ВІЛ-позитивними дітьми та їх сім'ями: процес розкриття ВІЛ-статусу дитини: Методичний посібник / Заг. ред. канд. пед. наук Н. Ф. Романової. — К.: Інжиніринг, 2009. — 148 с.
146. Young people's health — a challenge for society. Report of WHO Study Groupe on Young People and «Health for All by Year 2000». — Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_731.pdf. — Назва з екрану.

147. de Martino M et al. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. *AIDS*, 2001, 15:1527–1534.
148. Dodds S et al. Retention, adherence, and compliance: special needs of HIV-infected adolescent girls and young women. *Journal of Adolescent Health*, 2003, 33S:39–45.
149. More positive living: strengthening the health sector response to young people living with HIV. Geneva, World Health Organization, 2008 . accessed 11 November 2011– Режим доступу: http://www.who.int/hiv/child_adolescent_health/documents/9789241597098/en/index.html — Назва з екрану.
150. Farley J et al. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report and appointment keeping. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(2):211–218.
151. Saitoh A et al. An MDR1–3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. *AIDS*, 2005, 19(4):371–380.
152. Machado DM et al. Analysis of HIV-type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (HAART). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2005, 47(1):1–5.
153. Mackie NE, Phillips AN, Kaye S, Booth C, Geretti AM. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201:1303–1307.
154. Parkin NT et al. Loss of antiretroviral drug susceptibility at low viral load during early virological failure in treatment-experienced patients. *AIDS*, 2000, 14:2877–2887.
155. Aleman S, Soderborg K et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16:1039–1044.
156. Karlsson AC et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*, 2004, 18:981–989.
157. Kieffer TL et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:1452–1465.
158. The PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease.
159. Chadwick EG, Capparelli EV, Yogeve R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS*. 2008;22(2):249–255
160. Ribaud HJ, Lennox, J., Currier J. et al. . Virologic failure endpoint definition in clinical trials: is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? an analysis of ACTG Studies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 8–11, 2009. Montreal, Canada. Abstract 580.
161. Ledergerber B et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1 -infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364:51–62.
162. Campbell TB et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:236–242.
163. Kovacs A et al. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:296–302.
164. Prado J-G et al. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:729–737.60. Nicastri E et al. Clinical outcome after 4 years follow-up of HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *Journal of Medical Virology*, 2005, 76:153–160.
165. Kaplan SS et al. Longitudinal assessment of immune response and viral characteristics in HIV-infected patients with prolonged CD4 (+)/viral load discordance. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2005, 21:13–16.
166. Brigido L et al. CD4+ T-cell recovery and clinical outcome in HIV-1-infected patients exposed to multiple antiretroviral regimens: partial control of viremia is associated with favorable outcome. *AIDS Patient Care and STDs*, 2004, 18:189–198.
167. Deeks SG et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:1537–1544.
168. Sutcliffe CG et al. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8:477–489.

169. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57:167–170.
170. Hirsch HH et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2004,38:1159–1166.
171. Boulware D, Callens S, Pahwa S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2008, 3:461–467.
172. Kilborn T, Zampoli M. Immune reconstitution inflammatory syndrome after initiating highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *Pediatric Radiology*, 2009, 39:569–574.
173. Jevtovic DJ et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 2005, 6:140–143.
174. Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2007, 11:417–42.
175. Tangsinmankong N et al. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIVinfected children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 113:742–746.
176. Nuttall JJ et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23:683–685.
177. Puthanakit T et al. Immune reconstitution syndrome due to Bacillus Calmette-Guerin after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:1049–1052.
178. Puthanakit, T et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected Thai children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:53–58.
179. Gibb DM, Duong T, Leclézio VA, et al. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):446–450.
180. Saitoh A, Foca M, Viani RM, et al. Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *Pediatrics*. 2008;121(3):e513–521.
181. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283–2296.
182. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS*. 2010;24(2):231–241.
183. Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(3):283–288.
184. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, et al. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med*. 2004;5(3):180–184.
185. Nolan D, Phillips E, Mallal S. Efavirenz and CYP2B6 polymorphism: implications for drug toxicity and resistance. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):408–410.
186. Ribaud HJ, Haas DW, Tierney C, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):401–407.
187. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*. 1996;174(4):713–721.
188. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1874–1881.
189. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(7):659–663.
190. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS*, 2004, 18:1753–1768.
191. Про затвердження клінічного протоколу допомоги хворим на поєднанні захворювання туберкульоз і ВІЛ-інфекцію. Наказ МОЗ України від 28.05.2008 р.№276
192. Александріна Т.А. Про реформу фтизіатричної служби у 2012 р., 28.12.2011 09:22, <http://health.uni-an.net/rus/detail/228019>.
193. Протокол з лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих станів. Наказ МОЗ України від 07.04.2006 №206.

194. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric HIV care. — Cambridge: Cambridge University Press. 2005
195. Про затвердження методичних рекомендацій «Діагностика позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД». — Наказ МОЗ України від 06.09.2006 № 597.
196. 4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. — http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/78111/E90840R.pdf.
197. Стандарт надання допомоги хворим на хіміорезистентний ТБ. — Наказ МОЗ України від 22.08.2008 р. № 600.
198. Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції Наказ МОЗ України від 28.01.05 № 45.
199. Про затвердження Протоколу по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні. — Наказ МОЗ України від 24.05.06 № 318.
200. Schaaf HS, Zumla A. Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference. London, UK: Saunders Elsevier, 2009. 1046 pp.
201. Lucas S.B, Hounnou A, Peacock C, et al. The mortality and pathology of HIV-infection a west African city. AIDS 1993;7:1569–1579. Rana F, Mawken M.P Autopsy findings in HIV-1-infected adults in Kenya J. AIDS Hum Retroviral 1997, 14:83–85.
202. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз Наказ МОЗ України від 09.06.06 № 384.
203. Про затвердження Інструкції про проведення туберкулінодіагностики у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД Наказ МОЗ України від 05.04.2006 № 198.
204. Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції Наказ МОЗ України від 06.02.2002 № 45.
205. Strake J.R. Childhood TB during 1990s Pediatr.Rev. 1992. — 13:343–353.
206. А.М. Пантелеев, матеріали вебінару «ВИЧ-інфекция и внелегочной туберкулез» Санкт-Петербург, 2012.
207. Patel A et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2004, 37:1166–1169.
208. Finch CK et al. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Archives of Internal Medicine, 2002, 162:985–992.
209. Kwara A, Flanigan T, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 2005, 9:248–257.
210. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. New England Journal of Medicine, 2004, 350:1850–1861.
211. Munderi P et al. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. HIV Medicine, 2010, 11:334–344.
212. Baleta A. Trial finds simultaneous HIV/tuberculosis treatment beneficial. Lancet Infectious Diseases, 2008, 8:669.
213. Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2000 N 344 «Про затвердження методичних рекомендацій з удосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД». Наказ МОЗ України від 03.11.2004 № 535.
214. Про затвердження інструкцій щодо надання медико-санітарної допомоги хворим на туберкульоз Наказ МОЗ України від 29.07.1996 № 233.
215. Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. British Medical Journal, 2007, 334:136.
216. Akolo C et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, (1): CD000171.
217. Madhi S et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. New England Journal of Medicine, 2011, 365:21–31.
218. United States Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 2009, 58:1–166.

219. Dankner WM, Lindsey JC, Levin MJ, et al. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:40–8.
220. Sharland M, Gibb DM, Holland F. Respiratory morbidity from lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in vertically acquired HIV infection. *Arch Dis Child* 1997;76:334–6.
221. Mofenson LM, Korelitz J, Pelton S, et al. Sinusitis in children infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, risk factors, and prophylaxis. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21:1175–81.
222. Nachman S, Gona P, Dankner W, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics* 2005;115:e488–94.
223. Murphy TF HF, Clyde WA, Jr, Collier AM, Denny FW. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981;113: 12–21.
224. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977–88.
225. American Academy of Pediatrics. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Elk Grove Village, IL;2006
226. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006;296:292–300.
227. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986–2004. *Pediatrics* 2007;120:100–9.
228. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1996;174:752–9.
229. CDC. Active bacterial core surveillance of the Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2003. Available at: www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs. Accessed February 11, 2005.
230. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, et al. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis* 2000;31:170–652.
231. Sheikh S, Madiraju K, Steiner P, et al. Bronchiectasis in pediatric AIDS. *Chest* 1997;112:1202–7 87, 88, 91–93, 86.
232. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in South African children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1141–7.
233. Mao C, Harper M, McIntosh K, et al. Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 1996;173:870–6.
234. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, et al. Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1996;23:577–84.
235. Gomez-Barreto D, Calderon-Jaimes E, Rodriguez RS, et al. Clinical outcome of invasive infections in children caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* compared with infections caused by penicillin-susceptible strains. *Arch Med Res* 2000;31:592–8.
236. Rowland KE, Turnidge JD. The impact of penicillin resistance on the outcome of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in children. *Aust N Z J Med* 2000;30:441–9.
237. Афонина Л.Ю. та співав. Пневмококковая инфекция. Вакцинация 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами. *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — № 4. С. 38–42.
238. Madhi SA, Petersen K, Khoosal M, et al. Reduced effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:315–21.
239. Nelson CG, Iler MA, Woods CW, et al. Meningococemia in a patient coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Emerg Infect Dis* 2000;6:646–8.
240. Rongkavilit C, Rodriguez ZM, Gomez-Marin O, et al. Gram-negative bacillary bacteremia in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:122–8.

241. Berkley JA, Lowe BS, Mwangi I, et al. Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med* 2005;352:39–47.
242. Lichenstein R, King JC Jr, Farley JJ, et al. Bacteremia in febrile human immunodeficiency virus-infected children presenting to ambulatory care settings. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:381–557.
243. Roilides E, Marshall D, Venzon D, et al. Bacterial infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children: the impact of central venous catheters and antiretroviral agents. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:813–9.
244. Kuhn L, Kasonde P, Sinkala M, et al. Does severity of HIV disease in HIV-infected mothers affect mortality and morbidity among their uninfected infants? *Clin Infect Dis* 2005;41:1654–61.
245. Brahmbhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, et al. Mortality in HIV-infected and uninfected children of HIV-infected and uninfected mothers in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:504–8.
246. Kuhn L, Kasonde P, Sinkala M, et al. Does severity of HIV disease in HIV-infected mothers affect mortality and morbidity among their uninfected infants? *Clin Infect Dis* 2005;41:1654–61.
247. Brahmbhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, et al. Mortality in HIV-infected and uninfected children of HIV-infected and uninfected mothers in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:504–8.
248. Andiman WA, Simpson J, Holtkamp C, et al. Invasive pneumococcal infections in children infected with HIV are not associated with splenic dysfunction. *AIDS Patient Care STDS* 1996;10:336–41.
249. Mao C, Harper M, McIntosh K, et al. Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 1996;173:870–660.
250. Mofenson LM, Yogev R, Korelitz J, et al. Characteristics of acute pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children and association with long term mortality risk. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:872–80.
251. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429–37.
252. Molyneux EM, Tembo M, Kayira K, et al. The effect of HIV infection on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. *Arch Dis Child* 2003;88:1112–8.83).
253. Pediatric HIV/AIDS Surveillance L262 slide series [through 2003]. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/hiv/graphics/pediatric.htm>. Accessed April 13, 2006
254. Serious Bacterial Infections in Children with HIV. — Comprehensive, up-to-date information on HIV/AIDS treatment, prevention, and policy from the University of California San Francisco — <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-01-01-01>.
255. Jokinen C et al. Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *American Journal of Epidemiology*, 1993, 137:977–988.
256. ABCs report: Streptococcus pneumoniae, 2003. Active bacterial core surveillance (ABCs): Emerging Infections Program Network. Atlanta, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2003 (<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu03.html>, accessed 11 November 2011).
257. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:885–93.
258. Sheikh S, Madiraju K, Steiner P, et al. Bronchiectasis in pediatric AIDS. *Chest* 1997;112:1202–7.
259. Midulla F, Strappini P, Sandstrom T, et al. Cellular and noncellular components of bronchoalveolar lavage fluid in HIV-1-infected children with radiological evidence of interstitial lung damage. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:205–13.
260. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. Official authorized addenda: human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. *MMWR* 1994;43:1–19.
261. Hughes WT, Dankner WM, Yogev R, et al. Comparison of atovaquone and azithromycin with trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of serious bacterial infections in children with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:136–45.
262. Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO, Jr, et al. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:593–8.
263. Про затвердження протоколів діагностики і лікування інфекційних хвороб. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. №354

264. Про внесення змін до Наказу МОЗ України №354 від 09.07.2004. Наказ МОЗ України від 10.12.2007 р. №803
265. Про внесення змін до Наказу МОЗ України №354 від 09.07.2004. Наказ МОЗ України від 12.10.2009 р. № 737
266. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». Наказ МОЗ України від 213.01.2005 р. № 18
267. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному і до шпитального етапах. Наказ МОЗ України № 437 від 31.08.2004 р.
268. Moallem HJ, Garratty G, Wakeham M, et al. Ceftriaxone-related fatal hemolysis in an adolescent with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1998;133:279–81.
269. Graham SM et al. Clinical presentation and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in Malawian children. *Lancet*, 2000, 355:369–373.
270. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(No. RR-15)
271. CDC. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(No. RR-1).
272. American Academy of Pediatrics. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Elk Grove Village, IL;2006 90.
273. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(No. RR-9).
274. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(No. RR-9). <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pneumo-Oct-2008-508.pdf> for the most updated recommendations.
275. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8). Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4608.pdf>. Accessed June 13, 2009. 91.
276. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(No. RR-15).
277. CDC. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR* 2007;56:794–5.
278. CDC. Notice to readers: Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2–10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR* 2007;56:1265–6 41.
279. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR* 2008;57(No. RR-7).
280. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:73–80.
281. Spector SA, Gelber RD, McGrath N, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group*. *N Engl J Med* 1994;331:1181–7
282. Mulenga V, Ford D, Walker AS, et al. Effect of cotrimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS* 2007;21:77–84.
283. DiRienzo et al. 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*. January 2002, Vol. 18, No. 2: 89–94
284. Bobat R, Coovadia H, Stephen C, et al. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1862–7.
285. Lewis LL et al. Defining the population of human immunodeficiency virus–infected children at risk for *Mycobacterium avium*-intracellulare infection. *Journal of Pediatrics*, 1992, 121:677–683.

286. Rutstein R et al. Mycobacterium avium intracellulare complex infection in HIV-infected children. *AIDS*, 1993, 7:507–512.
287. Hal B. Jenson, Robert S. Baltimore. *Pediatric infectious diseases: principles and practice*. 2002.
288. 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* 2007;175:367–416.
289. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193–7.
290. *AIDSinfo Mobile*. Mycobacterium Avium Complex (MAC) Infection. — [http://www.aidsinfo.nih.gov/education-materials/glossary/476/mycobacterium-avium-complex-\(mac\)-infection](http://www.aidsinfo.nih.gov/education-materials/glossary/476/mycobacterium-avium-complex-(mac)-infection)
291. CDC. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2009;58 (No. RR-4)
292. Smith JA, Mueller BU, Nussenblatt RB, Whitcup SM. Corneal endothelial deposits in children positive for human immunodeficiency virus receiving rifabutin prophylaxis for Mycobacterium avium complex bacteremia. *Am J Ophthalmol* 1999;127:164–9.
293. MacGregor RR, Hafner R, Wu JW et al Protocol 341 Team. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005 Aug;21(8):689–95.
294. Lewis LL, Butler KM, Husson RN, et al. Defining the population human immunodeficiency virus-infected children at risk for Mycobacterium avium-intracellulare infection. *J Pediatr* 1992;121: 677–83.
295. Drut R, Anderson V, Greco MA, et al. Opportunistic infections in pediatric HIV infection: a study of 74 autopsy cases from Latin America. The Latin American AIDS Pathology Study Group. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17:569–76.
296. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781–803.
297. Long SS. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Orlando, FL: Churchill Livingstone; 2003.
298. Shetty D, Giri N, Gonzalez CE, et al. Invasive aspergillosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:216–21.
299. 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* 1993;95:177–87.
300. Walsh TJ, Gonzalez C, Lyman CA, et al. Invasive fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996;11:187–290.
301. Muller FM, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr* 2002;161:563–74.
302. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:139–45.
303. Брoхoлeгoчнoй аспeргиллeз: клиничeский рaзбoр в Гoспитaльнoй тeрaпeвтичeскoй клиникe ММA им. И. М. Сeчeнoвa // Врaч. — 2000. — № 8. — С. 15–18.
304. Пeрeсaдa Л.А. Инвaзивный лeгoчнoй аспeргиллeз — случaй из прaктики // Укрaїнський пyльмoнoлoгiчний журнaл. — 2005. — № 1. — С. 56–58.
305. Walsh TJ et al. Fungemia in children infected with the human immunodeficiency virus: new epidemiologic patterns, emerging pathogens, and improved outcome with antifungal therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:900–906.
306. Williams AJ, Duong T, McNally LM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. *AIDS* 2001;15:335–9.
307. Chiou CC et al. Esophageal candidiasis in pediatric acquired immunodeficiency syndrome: clinical manifestations and risk factors. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19:729–34.
308. Stevens D. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Suppl 1):11–9.
309. Krcmery V, Augustinova A, Babelova O, et al. Fungal resistance in Cambodian children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:470.
310. Muller FM, Groll AH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Pediatr* 1999;158:187–99.

311. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000;30:653–7.
312. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:662–78.
313. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093–7.
314. Benjamin DK, Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:632–8.
315. Gonzalez CE, Shetty D, Lewis LL, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:796–800.
316. Leggiadro RJ, Kline MW, Hughes WT. Extrapulmonary cryptococcosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:658–62.
317. Abadi J, Nachman S KA, Pirofski L. Cryptococcosis in children with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999;28:309–13.
318. Mirza S, 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* 2003;36:789–94.
319. Currie BP, Freundlich LF, Soto MA, et al. False-negative cerebrospinal fluid cryptococcal latex agglutination tests for patients with culture-positive cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 1993;31:2519–22.
320. Bennett JE et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine*, 1979, 301:126–131.
321. van der Horst CM 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. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:15–21.
322. Saag MS et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:710–718.
323. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004;363:1764–7.
324. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol* 2005;43:2163–7.
325. Gibb DM, Davison CF, Holland FJ, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in vertically acquired HIV infection in the British Isles. *Arch Dis Child* 1994;70:241–4.
326. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, et al. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. *Clin Infect Dis* 2001;32:855–61.
327. Simonds RJ, Oxtoby MJ, Caldwell MB, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection. *JAMA* 1993;270: children. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1029–31.
328. Mortier E, Pouchot J, Bossi P, et al. Maternal-fetal transmission of *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:825.
329. Fatti GL, Zar HJ, Swingier GH. Clinical indicators of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus. *Int J Infect Dis* 2006;10:282–5.
330. Podlekareva D, Mocroft A, Dragsted UB, et al. Factors associated with the development of opportunistic infections in HIV-1-infected adults with high CD4+ cell counts: a EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2006;194:633–41.
331. Surve TY, Rathod AD. Role of nasogastric aspirate in HIV-positive children presenting with respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2006;52:451–3.
332. Zar JH, Langdon G, Apolles P, et al. Oral trimethoprim-sulphamethoxazole levels in stable HIV-infected children. *S Afr Med J* 2006;96:627–9.
333. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332:693–9.
334. Hughes WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review. *Clin Infect Dis* 1998;27:191–204.
335. Leoung GS, Mills J, Hopewell PC, et al. Dapsone-trimethoprim for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;105:45–8.

336. Mirochnick M, Cooper E, McIntosh K, et al. Pharmacokinetics of dapsone administered daily and weekly in human immunodeficiency virusinfected children. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2586–91.
337. Mills J, Leoung G, Medina I, et al. Dapsone treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1057–60.
338. Creery WE, Hashmi A, Hutchison JS, et al. Surfactant therapy improves pulmonary function in infants with *Pneumocystis carinii* pneumonia and acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:370–3.
339. Guidelines for cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections in children, adolescents and adults in resource limited settings: recommendations for a public health approach. Geneva, WHO, in press.
340. 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 CIOF Study Group. *Clin Infect Dis* 2003;36:645–51
341. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154:357–65.
342. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002;185(Suppl 1):S73–82.
343. Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling *Lancet* 1999;353:1829–33.
344. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group, Thiébaud R, Leproust S, et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115–22 566.
345. McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: the National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1383–94.
346. U.S. Department of Agriculture. FoodSafety.gov: gateway to government food safety information. Washington, DC: US Department of Agriculture, 2002. Available at <http://www.foodsafety.gov>
347. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim–sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1992;117:106–11.
348. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, et al. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 1999;13:1647–51.
349. Zaknun D et al. Concurrent ganciclovir and foscarnet treatment for cytomegalovirus encephalitis and retinitis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16:807–811.
350. Mueller BU et al. Cytomegalovirus ureteritis as a cause of renal failure in a child infected with the human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:1040–1043.
351. Olivero MT et al. Cytomegalovirus sinus disease in a human immunodeficiency virus–infected child. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1995, 14:629–631.
352. Marriage SC et al. Cytomegalovirus myelitis in a child infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1996, 15:549–551.
353. Pass RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1985;152:243–8).
354. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 1998;158:1189–95.
355. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, et al. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1998;132:285–90.
356. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986;256:1904–8.
357. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:93–9.
358. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology* 2007;114:780–6.
359. Chandwani S, Kaul A, Bebenroth D, et al. Cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:310–4.

360. 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* 1987;257:2617–21
361. Zaknun D, Zangerle R, Kapelari K, et al. Concurrent ganciclovir and foscarnet treatment for cytomegalovirus encephalitis and retinitis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:807–11.
362. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997;175:1080–6.
363. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial *J Pediatr* 2003;143:16–25.
364. VISTIDE. -<http://www.gilead.com/pdf/vistide.pdf>
365. Hilgartner MW et al. The effect of plasma human immunodeficiency virus RNA and CD4+ T lymphocytes on growth and measurements of hemophilic boys and adolescents. *Pediatrics*, 2001, 107(4): E56.
366. Kimberlin DW et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, 2001, 108:230–238.
367. Feinberg JE et al. A randomized, double-blind trial of valaciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group Protocol 204/Glaxo Wellcome 123–014 International CMV Prophylaxis Study Group. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177:48–56.
368. Schacker T et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 1998, 128:21–28.
369. Aoki FY et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:8–13.
370. Spruance S et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006, 55:47–53.
371. Balfour HH Jr. Antiviral drugs. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340:1255–1268.
372. Balfour HH Jr et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1994, 7:254–260.
373. Lateef F et al. Treatment of acyclovir-resistant, foscarnet-unresponsive HSV infection with topical cidofovir in a child with AIDS. *Archives of Dermatology*, 1998, 134:1169–1170.
374. Blot N et al. Treatment of an acyclovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus infection with cidofovir in a child after an unrelated bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26:903–905.
375. Brown ZA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *Journal of the American Medical Association*, 2003, 289:203–209.
376. Gutierrez K, Arvin AM. Long term antiviral suppression after treatment for neonatal herpes infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22:371–372.
377. Leibovitz E et al. Chronic varicella-zoster in a child infected with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature. *Cutis*, 1992; 49:27–31.
378. von Seidlein L et al.. Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Pediatrics*, 1996; 128(1): 52–7.
379. Silliman CC et al. Unsuspected varicella-zoster virus encephalitis in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Pediatrics*, 1993; 123:418–22.
380. Siriakorn S et al. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*, 2006, 24:3095–3099.
381. Elisofon SA, Jonas MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clinical Liver Diseases*, 2006, 10:133–148.
382. Shneider BL, Gonzalez-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: hepatitis B, C and NAFLD. Summary of a single topic conference. *Hepatology*, 2006, 44:1344–1354.
383. England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis* 2006;6:83–90.

384. Cagle HH, Jacob J, Homan CE, et al. Results of a general hepatitis C lookback program for persons who received blood transfusions in a neonatal intensive care unit between January 1975 and July 1992. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:125–30.
385. Schuval S, Van Dyke RB, Lindsey JC, et al. Hepatitis C prevalence in children with perinatal human immunodeficiency virus infection enrolled in a long-term follow-up protocol. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1007–13.
386. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:10–4).
387. England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:83–90.
388. Tovo PA et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 25:1121–1124.
389. Zanetti AR et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology*, 1998, 41:208–212.
390. Gibb DM et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 2000, 356:904–907.
391. Thomas SL et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *International Journal of Epidemiology*, 1998, 27:108–117.
392. Polis CB et al. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1123–1131.
393. Papaevangelou V et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfecting women. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:1047–1052.
394. Marine-Barjoan E 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, 21:1811–1815.
395. Hershow RC et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfecting mothers. Women and Infants Transmission Study. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 176:414–420.
396. Giovannini M et al. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet*, 1990, 335:1166.
397. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1872–9/
398. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, et al. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006;91:781–5.
399. El Sherbini A, Hassan W, Abdel-Hamid M, et al. Natural history of hepatitis C virus among apparently normal schoolchildren: follow-up after 7 years. *J Trop Pediatr* 2003;49:384–5)
400. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275–80.
401. Murray KF, Richardson LP, Morishima C, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk factors in an incarcerated juvenile population: a pilot study. *Pediatrics* 2003;111:153–7. 703.
402. Cagle HH, Jacob J, Homan CE, et al. Results of a general hepatitis C lookback program for persons who received blood transfusions in a neonatal intensive care unit between January 1975 and July 1992. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:125–30.
403. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007;297:724–32
404. Mohan P, Colvin C, Glymph C, et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr* 2007;150:168–74, 174.e1
405. Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G, et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfecting women. *J Infect Dis* 1998;178:1047–52.
406. Про затвердження Клінічного протоколу діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворим на ВІЛ-інфекцію. Наказ МОЗ України від 30.12.2008 №826

407. Soriano V et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*, 2007, 21:1073–1089.
408. Jen J, Laughlin M, Chung C, Heft S, Affrime MB Ribavirin dosing in chronic hepatitis C: application of population pharmacokinetic-pharmacodynamic models *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Oct;72(4):349–61.
409. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP J. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93–111.
410. Stolt A., Sasnauskas K, Koskela P, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *J Gen Virol* 2003;84(Pt 6):1499–504.
411. Rodrigues C, Pinto D, Medeiros R. Molecular epidemiology characterization of the urinary excretion of polyomavirus in healthy individuals from Portugal—a Southern European population. *J Med Virol* 2007;79:1194–8.
412. Ciuta ST, Boros S, Napoli PA, et al. Predictors of survival in children with acquired immunodeficiency syndrome in Italy, 1983 to 1995. *AIDS Patient Care STDS* 1998;12:629–37.
413. Angelini L, Pietrogrande MC, Delle Piane MR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome and review of the literature. *Neuropediatrics* 2001;32:250–5.
414. 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.
415. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002;8:158–67.
416. 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* 2005;40:738–44.
417. Drake AK, Loy CT, Brew BJ, et al. Human immunodeficiency virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and predictive factors for prolonged survival. *Eur J Neurol* 2007;14:418–23.
418. 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* 1998;338:1345–5.
419. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16:1791–7.
420. 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* 1996;335:233–41.
421. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996;348:858–61.
422. Engels EA, Atkinson JO, Graubard BI, et al. Risk factors for human herpesvirus 8 infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 2007;196:199–207.
423. Serraino D, Locatelli M, Songini M, et al. Human herpes virus-8 infection among pregnant women and their children: results from the Sardinia-IDDM Study 2. *Int J Cancer* 2001;91:740–1
424. Casper C, Krantz E, Selke S, et al. Frequent and asymptomatic oropharyngeal shedding of human herpesvirus 8 among immunocompetent men. *J Infect Dis* 2007;195:30–6.
425. Mbulaiteye SM, Pfeiffer RM, Whitby D, et al. Human herpesvirus 8 infection within families in rural Tanzania. *J Infect Dis* 2003;187: 1780–5.
426. Malope BI, Pfeiffer RM, Mbisa G, et al. Transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus between mothers and children in a South African population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:351–5.
427. Casper C, Meier AS, Wald A, et al. Human herpesvirus 8 infection among adolescents in the REACH cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:937–42.
428. Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, et al. Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2001;344:637–43.
429. Hladik W, Dollard SC, Mermin J, et al. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006;355:1331–8.

430. Calabro ML, Gasperini P, Barbierato M, et al. A search for human herpesvirus 8 (HHV-8) in HIV-1 infected mothers and their infants does not suggest vertical transmission of HHV-8. *Int J Cancer* 2000; 85:296–7.
431. 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* 2006;44:3863–71.
432. 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* 1996;173:1477–80.
433. Ziegler JL, Katongole-Mbidde E. Kaposi's sarcoma in childhood: an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. *Int J Cancer* 1996;65:200–3.
434. Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002;287:1295–300.
435. Luppi M, et al. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:1378–85; Luppi M, Barozzi P, Rasini V, et al. Severe pancytopenia and hemophagocytosis after HHV-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with foscarnet. *Transplantation* 2002;74:131–2.
436. Bhaduri-McIntosh S. Human herpesvirus-8: clinical features of an emerging viral pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:81–2820.
437. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, Margolick JB, Chmiel JS, Rinaldo C, Detels R. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2002 Apr 20;98(6):916–22.
438. Piedbois P, Frikha H, Martin L, Levy E, Haddad E, Le Bourgeois JP. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Dec 1;30(5):1207–11.
439. Selby MJ, Peterlin BM (August 1990). «Trans-activation by HIV-1 Tat via a heterologous RNA binding protein». *Cell* 62 (4): 769–76. [PMID 2117500](#).
440. Tahirov TH, Babayeva ND, Varzavand K, Cooper JJ, Sedore SC, Price DH 010»Crystal structure of HIV-1 Tat complexed with human P-TEFb.».*Nature*465(7299):747–51.[doi:10.1038/nature_09131](#). [PMC PMC2885016](#).[PMID 20535204](#)
441. Schwarze SR, Hruska KA, Dowdy SF (July 2000). «Protein transduction: unrestricted delivery into all cells?». *Trends Cell Biol*. 10 (7): 290–5. [doi:10.1016/S0962–8924\(00\)01771–2](#).[PMID 10856932](#).
442. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(S3):S1–S10
443. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(S3):S1–S10
444. Gutman LT, St Claire K, Herman-Giddens ME, et al. Evaluation of sexually abused and nonabused young girls for intravaginal human papillomavirus infection. *Am J Dis Child* 1992;146:694–9.
445. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, et al. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference.AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis* 1998;27:796–806).
446. Rintala M, Grenman SE, Jarvenkyla ME, et al. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1728–33).
447. Hernandez-Giron C, Smith JS, Lorincz A, et al. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis* 2005;32:613.
448. Bollen LJ, Chuachoowong R, Kilmarx PH, et al. Human papillomavirus (HPV) detection among human immunodeficiency virus-infected pregnant Thai women: implications for future HPV immunization. *Sex Transm Dis* 2006;33:259–64.
449. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, et al. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol* 1994;54:152–8
450. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91:92–6
451. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol* 1999;93:475–9.
452. Moscicki AB, Hills N, SHiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995–3002.

453. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24:S52–61.
454. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218–26.
455. 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* 2006;354:2645–54
456. Munoz N, Mendez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190:2077–87884–888
457. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191:182–92.
458. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197:279–82.
459. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, et al. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and HIV-uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004;190:37–45.
460. Palefsky J, Holly EA, Ralston ML, et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;183:383–91899.
461. 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* 2000;92:1500–10.
462. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S78–89.
463. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
464. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.
465. CDC. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56(No. RR-2). Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5602.pdf>. Accessed June 13, 2009.
466. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999; 281:1822–9.
467. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994;271:1866–9.
468. Клинический протокол для Европейского протокола ВОЗ, 12. Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции. 2009
469. Blanche S., Newell M., Mayaux M. et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. *AIDS Hum. Retrovirol.* 14 (1997), 442–50.
470. Lobato M. N., Caldwell M. B., Ng P. & Oxtoby M. J. Encephalopathy in children with perinatally acquired HIV infection. *J. Pediatr.* 126 (1995), 710–15.
471. The European Collaborative Study. Neurologic signs in young children with HIV infection. *Pediatr. Inf. Dis. J.* 9 (1990), 402–6.
472. Brouwers P., Tudor-Williams G., DiCarli C. et al. Relation between stage of disease and neurobehavioral measures in children with symptomatic HIV disease. *AIDS* 9 (1995), 713–20.
473. Vincent J., Bash M., Shanks D. et al. Neurologic symptoms as the initial presentation of HIV infection in pediatric patients. In Fifth International Conference on AIDS, June 1989, Montreal [Abstract TBP 176].
474. Smith R., Malee K., Charurat M. et al. Timing of perinatal HIV-1 infection and rate of neurodevelopment. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19 (2000), 862–71.
475. Медичні, психологічні і соціальні аспекти стану доглянутості ВІЛ-інфікованих дітей-сиріт і дітей, позбавлених батьківського піклування, в Україні та потенційні можливості їх усиновлення/адаптації в прийомні сім'ї: Аналітичний звіт результатів дослідження. — К.: МПП «Лино», 2007. — 128 с.
476. Zheng J. & Gendelman H. E. The HIV-1 associated dementia complex: a metabolic encephalopathy fueled by viral replication in mononuclear phagocytes. *Curr. Opin. Neurol.* 10(1997), 319–25.

477. Strizki, J. M., Albright, A.V., Sheng, H. et al. Infection of primary human microglia and monocyte-derived macrophages with acute HIV-1 isolates: evidence of differential tropism. *J.Virol.* 70 (1996), 7564–662.
478. Basagra, O., Lavi, E., Bobroski, L. et al. Cellular reservoirs of HIV-1 in the CNS of infected individuals: identification by combination of in situ PCR and immunohistochemistry. *AIDS* 10 (1996), 573–85.
479. Nath, A., Haughey, N. J., Jones, M. et al. Synergistic neurotoxicity by HIV proteins Tat and gp120: protection by memantine. *Ann. Neurol.* 47 (2000), 186–94.
480. Petito, C. K. & Roberts, B. Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. *Am. J. Pathol.* 146 (1995), 1121–30.
481. Lipton, S. A. Similarity of neuronal cell injury and death in AIDS dementia and focal cerebral ischemia: potential treatment with NMDA open-channel blockers and nitric-oxide-related species. *Brain Pathol.* 6 (1996), 507–17.
482. Everall, I. P., Luthert, P. J. & Lantos, P. L. Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 337 (1991), 119–21.
483. Belman, A. L. HIV-1 associated CNS disease in infants and children. In R. W. Price & S. W. Perry (eds.), *HIV, AIDS and the Brain*. New York, NY : Raven Press (1994), pp. 289–310.
484. Brouwers, P., DeCarli, C., Tudor-Williams, G., Civitello, L., Moss, H. A. & Pizzo, P. A. Interrelations among patterns of change in neurocognitive, CT brain imaging, and CD4 measures associated with antiretroviral therapy in children with symptomatic HIV infection. *Adv. Neuroimmunol.* 4 (1994), 223–31.
485. Wolters, P., Brouwers, P., Moss, H. & Pizzo, P. Differential receptive and expressive language functioning of children with symptomatic HIV disease and relation to CT scan brain abnormalities. *Pediatrics* 95 (1995), 112–19.
486. Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Frese A, Reichelt D, Husstedt IW. Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance. *AIDS Res Hum Retroviruses*. May 2004;20(5):483–91.
487. Dana Consortium on the therapy of HIV dementia and related cognitive disorders: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial of deprenyl and thioctic acid in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 50 (1998), 645–51.
488. Whitaker, Neuropsychiatry of HIV-associated dementia. *Psychiatr. Times* (March 2001), 57–62.
489. Rubinstein, A., Morecki, R., Silverman, B. et al. Pulmonary disease in children with acquired immune deficiency syndrome and AIDS-related complex. *J. Pediatr.* 108 (1986), 498–503.
490. Kazi, S., Cohen, P. R., Williams, F., Schempp, R. & Reveille, J.D. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients [see comments]. *AIDS* 10 : 4 (1996), 385–91
491. Fan, L. L. & Langston, C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr. Pulmonol.* 16 (1993), 184–96.
492. Schneider, R. F. Lymphocytic interstitial pneumonitis and nonspecific interstitial pneumonitis. *Clin. Chest Med.* 17 : 4 (1996), 763–6.
493. Bokulic, R. E. & Hilman, B. C. Interstitial lung disease in children. *Pediatr. Clin. N. Am.* 41 : 3 (1994), 543–67.
494. Zar HJ. Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Pediatr Pulmonol.* Jan 2008;43(1):1–10/
495. Abrams, E. J. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr. Clin. N. Am.* 47 : 1 (2000), 79–108.
496. Abuzaitoun, O. R. & Hanson, I. C. Organ-specific manifestations of HIV disease in children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 47 : 1 (2000), 109–25.
497. Mato, S. P. & Van Dyke, R. B. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin. Respir. Infect.* 17 : 1 (2002), 33–46.
498. Laufer, M. & Scott, G. B. Medical management of HIV disease in children. *Pediatr. Clin. N. Am.* 47 : 1 (2000), 127–53.
499. Arish N, Eldor R, Fellig Y, Bogot N, Laxer U, Izhar U, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax*. Dec 2006;61(12):1096–7.

500. Biggar, R. J. & Rabkin, C. S. The epidemiology of AIDS- related neoplasms. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 10: 5 (1996), 997–1010.
501. Beral, V., Peterman, T., Berkelman, R. & Jaffe, H. AIDS- associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 337 (1991), 805–9.
502. Banda, L. T., Parkin, D. M., Dzamalala, C. P. & Liomba, N. G. Cancer incidence in Blantyre, Malawi 1994–1998. *Trop. Med. Int. Health* 6: 4 (2001), 296–304.
503. Mueller, B. U. & Pizzo, P. A. Malignancies in pediatric AIDS. *Curr. Opin. Pediatr.* 8: 1 (1996), 45–9.
504. Shah I, Katira B. Hematological Manifestation in Haart Naive HIV-1 Infected Children in India in a Resource Limited setting. *Pediatric Oncall*. [serial online] 2011 [cited 2011 May 1];8. Art # 35. Available from http://www.pediatriconcall.com/fordocor/Medical_original_articles/hiv1.asp
505. Ellaurie M, Burns ER, Rubinstein A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: Severe anemia as a prognostic factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:449–453.
506. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: Results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91:301–308.
507. Castaldo A, Tarallo L, Palomba E, et al. Iron deficiency and intestinal malabsorption in HIV disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:359–363.
508. Ellaurie M, Rubinstein A. Ferritin levels in pediatric HIV-1 infection. *Acta Paediatr* 1994;83:1035–1037.
509. Spivak JL, Barnes DC, Fuchs E, et al. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 1989;261:3104–3107
510. Erhabor O, Ejele OA, Nwauche LA, Buseri FI. Some hematological parameters in human immunodeficiency virus (HIV) infected Africans : the Nigerian perspective. *Niger J Med.* 2005;14:33–38
511. Shah I, Katira B. Hematological Manifestation in Haart Naive HIV-1 Infected Children in India in a Resource Limited setting. *Pediatric Oncall*. [serial online] 2011 [cited 2011 May 1];8. Art # 35. Available from http://www.pediatriconcall.com/fordocor/Medical_original_articles/hiv1.asp
512. Adetifa, IMO., Teniye EO, Akinsulie AO, Ezeaka VC, Iroha EO. Hematological abnormalities associated with pediatric HIV/AIDS in Lagos. *Ann Trop Pediatr: Int. Child Health* 2006;26:121–125.
513. Silva EB, Silva MT, Vilela MM. Evolution of hematological parameters in a group of children with human immunodeficiency virus infection HIV-1. *J Pediatr (Rio J)*, 1999;75:442–448;
514. Eley BS, Sive AA, Shuttleworth M, Hussey GD. A prospective cross-sectional study of anemia and peripheral iron status in antiretroviral naïve HIV-1 infected children in Cape Town, South Africa. *BMC Infect Dis* 2003;2:3
515. HIV 2011, Edited by Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh <http://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hiv-2011.pdf>
516. Ellaurie M, Burns ER, Rubinstein A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: Severe anemia as a prognostic factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:449–453.
517. Adetifa IM, Temiye EO, Akinsulie AO, Ezeaka VC, Iroha EO . *J.Pediatr.*1996,129: 648–55.
518. Weinberg GA, Gigliotti F, Stroncek DF, Eiber G, Kassmann B, Murante B, Korones DN. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Sep;16(9):881–4.MID:9306484
519. Toure S, Gabillard D, Inwoley A, Seyler C, Gourvellec G, Anglaret X . *Clin.Inf.Dis.*1999, 29:44–9
520. Zucker-Franklin, D. & Cao, Y. Z. Megakaryocytes of human immunodeficiency virus-infected individuals express viral RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989), 5595–9.
521. Ellaurie, M., Burns, E. R., Bernstein, L. J., Shah, K. & Rubinstein, A. Thrombocytopenia and human immunodeficiency virus in children. *Pediatrics* 82 (1988), 905–8.
522. Bussel JB, Haimi JS. Isolated thrombocytopenia in patients infected with HIV: Treatment with intravenous infusions of gammaglobulin. *Blood* 1988;72:121–127
523. Farquhar J.W, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* Dec 1952;27(136):519–25
524. Cetica V, Pende D, Griffiths GM, Aricò M. Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* Apr 2010;95(4):538–41
525. Brusa S., Arico M., Allen M. et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: proposal of the diagnostic algorithm based on perforin expression // *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 119 (1). — P. 180–188

526. Emmenegger U., Schaer D.J., Larroche C., Neftel K.A. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead // *Swiss Med Wkly.* — 2005. — Vol. 135. — P. 299–314.
527. МА.Масчан Г.А. Новичкова, Гемофагоцитарный лимфоги-стиоцитоз Вопросы педиатрии, 2009 том 8№3 стр. 66–77; Arcenci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2008 Jul;15(4):359–67.
528. Shelburne S. A., Visnegarwala F., Darcourt J. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy // *AIDS.* — 2005. — 19. — P. 399–406
529. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol.* Feb 1991;18(1):29–33
530. Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia.* Feb 1996;10(2):197–203
531. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* Apr 1991;80(4):428–35
532. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* Jan 2010;6(1):137–54
533. Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis?. *J Clin Oncol.* Jan 15 2002; 20(2):599–601

Клінічна класифікація ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2012 р.)

I клінічна стадія
<ul style="list-style-type: none"> • Безсимптомний перебіг • Персистуюча генералізована лімфаденопатія
II клінічна стадія
<ul style="list-style-type: none"> • Персистуюча гепатоспленомегалія неясного походження • Папульозні ураження шкіри, які супроводжуються свербіжем • Поширена інфекція, спричинена папілома вірусом людини • Поширений контагіозний молюск • Рецидивуючі виразки слизової оболонки ротової порожнини • Двобічне збільшення навколо вушних слинних залоз неясного походження • Лінійна еритема ясен • Оперізувальний лишай • Рецидивуючі або хронічні інфекції респіраторного тракту (середній отит, оторея, синусит) • Оніхомікози
III клінічна стадія
<ul style="list-style-type: none"> • Непояснена помірна затримка фізичного розвитку, яка не відповідає на стандартне лікування • Непояснена персистуюча діарея (тривалістю 14 днів та більше) • Непояснена персистуюча гарячка (37,5°C та вище, постійна або інтермітуюча, яка триває більш ніж один місяць) • Постійний кандидозний стоматит (у дітей старше 6 тижнів) • Оральна волосатоклітинна лейкоплакія • Гострий некротизуючий виразковий гінгівіт / періодонтит • Легеневий туберкульоз • Тяжка рецидивуюча бактеріальна пневмонія • Хронічні ураження легенів, які асоційовані з ВІЛ-інфекцією, у тому числі бронхоектази, лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт • Непояснена анемія (< 80 г/л), нейтропенія (< 0,5 Г/л) та/або постійна тромбоцитопенія (< 50 Г/л)
IV клінічна стадія
<ul style="list-style-type: none"> • Непояснене тяжке виснаження, затримка росту або тяжкий розлад харчування, що не піддаються стандартному лікуванню • Пневмоцистна пневмонія • Тяжкі рецидивуючі бактеріальні інфекції, за виключенням пневмонії (наприклад: емпієма плеври, піоміозит, інфекції кісток та суглобів, менінгіт) • Хронічна інфекція, спричинена ВІПГ (оролабіальна або, яка вражає шкіру, тривалістю понад один місяць, або вісцеральний герпес будь-якої локалізації) • Позалегеневий туберкульоз • Саркома Капоші • Кандидоз стравоходу(або трахеї, бронхів, легенів) • Токсоплазмоз ЦНС (за винятком новонароджених) • ВІЛ-енцефалопатія • ЦМВ-інфекція: ретиніт або ураження інших органів (за винятком новонароджених) • Позалегеневий криптококоз, у тому числі криптококовий менінгіт • Дисемінований глибокий мікоз (наприклад: позалегеневий гістоплазмоз, кокцидіодомікоз, пеніциліноз) • Хронічний криптоспоридіоз (з діарейним синдромом) • Хронічний ізоспороз • Дисемінована інфекція, яка спричинена нетуберкульозними мікобактеріями • Лімфома головного мозку або неходжкінська В-клітинна лімфома • Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія • ВІЛ-асоційовані кардіоміопатія або нефропатія

Класифікація ВІЛ-асоційованого імунодефіциту (ВООЗ)

Стадія імуносупресії, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією	Значення CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів залежно від віку			
	< 11 місяців (%)	12–35 місяців (%)	36–59 місяців (%)	≥5 років (в 1 мкл)
Немає істотної імуносупресії	> 35	> 30	> 25	> 500
Помірна імуносупресія	30–35	25–30	20–25	350–499
Тяжка імуносупресія	25–30	20–25	15–20	200–349
Дуже тяжка імуносупресія	<25	<20	<15	<200 чи <15%

**Ризик прогресування ВІЛ-інфекції до стадії СНІДу та ризик смерті
у дітей в найближчі 12 місяців залежно від кількості
CD4-лімфоцитів**

Вік	Відносна кількість CD4-лімфоцитів у периферичній крові ВІЛ-інфікованої дитини													
	5%		10%		15%		20%		25%		30%		35%	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
3 місяці	71	56	60	39	49	27	40	19	34	14	28	10	25	8
6 місяців	65	47	51	30	40	19	31	12	25	9	20	6	18	5
1 рік	56	36	40	20	29	12	21	7	16	4	13	3	11	3
2 роки	46	26	29	12	18	6	12	3	9	2	7	1	6	1
3 роки	39	20	22	8	13	4	8	2	6	1	5	<1	5	<1
4 роки	34	16	18	6	10	3	6	1	4	<1	4	<1	4	<1
5 років	31	14	15	5	8	2	5	<1	4	<1	3	<1	3	<1
6 років	28	12	12	4	6	1	4	<1	3	<1	3	<1	3	<1
7 років	26	11	11	3	5	1	3	<1	3	<1	2	<1	2	<1
8 років	24	10	9	3	4	<1	3	<1	2	<1	2	<1	2	<1
9 років	22	9	8	2	4	<1	2	<1	2	<1	2	<1	2	<1
10 років	20	8	7	2	3	<1	2	<1	2	<1	2	<1	2	<1

Примітки: 1 – ризик розвитку СНІДу (%); 2 – ризик смерті (%).

Класифікація антиретровірусних препаратів

Міжнародна назва препарату	Міжнародна аббревіатура препарату
Нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (НІОТ)	
Азидотимідин, зидовудин	AZT, ZDV
Ставудин	d4T
Ламівудин	3TC
Емтрицитабін	FTC
Абакавір	ABV
Диданозин	ddI
Тенофовір	TDF
Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІОТ)	
Невірапін	NVP
Ефаверенц	EFV
Етравірін	ETV
Рилпівірін	RPV
Інгібітор протеази (ІП)	
Лопінавір / ритонавір	LPV/r
Фосампренавір	FPV
Ритонавір	RTV
Саквінавір	SQV
Атазанавір	ATV
Типранавір	TPV
Дарунавір	DRV
Інгібітор інтегрази	
Ралтегравір	RAL
Інгібітор входу	
Енфувіртид	T-20
Маравірок	MVC
Комбіновані форми антиретровірусних препаратів	
Азидотимідин / Ламівудин	AZT/3TC
Абакавір / Ламівудин	ABC/3TC
Азидотимідин / Абакавір / Ламівудин	AZT/3TC/ABC
Тенофовір / Емтрицитабін	TDF/FTC
Тенофовір / Емтрицитабін / Ефаверенц	TDF/FTC/EFV

Характеристика АРВ-препаратів

Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ)				
Міжнародна назва	Форми випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з прийому	Основні токсичні ефекти
Азидотимідин, Зидовудин (1,2,5)	Капсули по 100 мг Таблетки по 300 мг Флакони, розчин для прийому внутрішньо, 10 мг — 1мл Комбіновані таблетки: AZT/3ТС по 300 /150 мг Комбіновані таблетки: AZT/ ABC/3ТС по 300/300 /150 мг Розчин для ін'єкцій, 1мл — 10мг	Новонароджені доношені та недоношені ≥ 35 тиж гестації: 4 мг/кг кожні 12 годин. Недоношені новонароджені: від 30 до 35 тиж гестації: 2 мг/кг кожні 12 годин від народження до 2 тиж внутрішньо, після 2 тиж — 3 мг/кг кожні 12 годин внутрішньо; До 30 тиж гестації 2 мг/кг кожні 12 годин від народження до 4 тиж після 4 тиж 3 мг/кг внутрішньо. Діти: 180 мг/м ² кожні 12 годин; при ураженні нервової системи — 240 мг/м ² кожні 12 годин; максимальна доза 600 мг на добу у 2 прийоми внутрішньо.	Не залежить від прийому їжі. Діти старшого віку погоно переносять великий об'єм сирупу. Не застосовувати разом з d4T. Розчин зберігається при кімнатній температурі.	Поширені: мієлосупресія, включаючи анемію, нейтропенію, лейкопенію, тромбоцитопенію. Нудота, блювання, головний біль, порушення сну, астенія. Менш поширені: міопатія, міозит і токсичний вплив на печінку, панкреатит, зміна смаку, метеоризм. Рідко: лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки, рабдоміоліз.
Ставудин (1,2,5)	Капсули по 15, 20, 30, 40 мг Флакони, порошок для приготування розчину: 1мл — 1мг	Діти: 1 мг/кг кожні 12 годин при масі тіла менше 30 кг внутрішньо; максимальна доза 60 мг на добу у 2 прийоми внутрішньо.	Не залежить від прийому їжі. Не застосовується разом з ZDV. Розчин зберігати у холодильнику впродовж 1 місяця та збовтувати перед уживанням.	Більш поширені: головний біль, нудота, блювання, висипання на шкірі. Менш поширені: периферична нейропатія; панкреатит; лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки. Рідко: підвищення рівня трансаміназ.

Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ)				
Міжнародна назва	Форми випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з прийому	Основні токсичні ефекти
Диданозин (1,2,5)	Жувальні таблетки з буфером по 100 мг Флакони, порошок з буфером для приготування розчину по 2000 мг Капсули з ентросолубильною оболонкою по 250 мг, 400 мг	Новонароджені: 50 мг/м ² кожні 12 годин внутрішньо. Діти: 120 мг/м ² кожні 12 годин внутрішньо, максимальна доза 400 мг на добу внутрішньо.	Жувальні таблетки приймати натще, за 30 хвилин до прийому їжі. Розчин зберігати у холодильнику, перед уживанням збовтувати. Застосування капсул з ентросолубильною оболонкою не залежить від прийому їжі.	Поширені: діарея, біль у животі, нудота, блювання. Менш поширені: периферична нейропатія, електrolітні порушення, лактат-ацидоз, гепатомегалія зі стеатозом печінки. Рідко: панкреатит (розвиток залежить від дози, у дітей зустрічається рідше, ніж у дорослих), підвищення рівня трансаміназ, депігментація сітківки.
Ламівудин (1,2,5)	Таблетки по 150 мг Флакони, розчин для прийому внутрішньо, 1 мл — 10 мг Комбіновані таблетки: AZT/3TC по 300/150 мг Комбіновані таблетки: AZT/ABC/3TC по 300/300/150 мг	Новонароджені: 2 мг/кг кожні 12 годин внутрішньо. Діти: 4 мг/кг кожні 12 годин або 8 мг/кг кожні 24 годин внутрішньо, максимальна доза 300 мг на добу у 2 прийоми внутрішньо.	Не залежить від прийому їжі. Розчин слід зберігати при кімнатній температурі.	Токсичність мінімальна. Більш поширені: головний біль, утомля, нудота, діарея, висипання на шкірі, біль у животі. Менш поширені: панкреатит (спостерігається у дітей при прийманні декількох препаратів), периферична нейропатія, гранулоцитопенія, підвищення рівня ферментів печінки, лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки.
Емтрицитабін (1,2,5)	Капсули по 200 мг Флакони розчин, для прийому внутрішньо, 1 мл — 10 мг Комбіновані таблетки: TDF/FTC по 300/200 мг Комбіновані таблетки: TDF/FTC/EFV по 300/200/600 мг	Новонароджені: дані відсутні Діти: 6 мг/кг кожні 24 години внутрішньо, максимальна доза 200 мг на добу в один прийом внутрішньо.	Не залежить від прийому їжі, капсули слід зберігати при кімнатній температурі, розчин — бажано у холодильнику при температурі +2–8° С. Проте, до 3 місяців можливе зберігання розчину при кімнатній температурі.	Профіль токсичності мінімальний та подібний до 3ТС: головний біль, порушення сну, пронос, нудота, гіперпігментація на долонях та стопах, нейропенія, лактат-ацидоз, гепатомегалія, гепатостеатоз.

Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ)				
Міжнародна назва	Форми випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з прийому	Основні токсичні ефекти
Абакавір (1,2,5)	<p>Таблетки по 300 мг</p> <p>Флакони, розчин для прийому внутрішньо, 1 мл — 20 мг</p> <p>Комбіновані таблетки: АВС/3ТС по 600/300 мг</p> <p>Комбіновані таблетки: AZT/АВС/3ТС по 300/300 /150 мг</p>	<p>Новонароджені: недостатньо даних.</p> <p>Діти від 3 місяців: 8 мг/кг кожні 12 годин або 16 мг/кг кожні 24 години.</p> <p>Максимальна доза 600 мг на добу внутрішньо.</p>	<p>Вживання не залежить від прийому їжі.</p> <p>Батьків треба попередити про можливість реакції гіперчутливості.</p> <p>У разі виникнення реакції гіперчутливості приймання препарату відмінити і ніколи не відновлювати. Таблетки та розчин слід зберігати при кімнатній температурі.</p>	<p>Можливі: нудота, блювання, головний біль, діарея, анорексія, стомлюваність.</p> <p>У перші 6 тижнів лікування реакція гіперчутливості може виникати у 4–5% дорослих і дітей. Основні прояви: лихоманка, висипка, диспепсичний синдром, слабкість, диспное, кашель, фарингіт, виразки слизових оболонок, порушення функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокінази, креатиніну і лімфопенія.</p> <p>Рідко: лактаг-ацидоз, гепатомегалія зі стеатозом печінки.</p>

Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ)				
Міжнародна назва	Форми випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з прийому	Основні токсичні ефекти
Тенофовір (1,5,8)	Таблетки по 300мг Розчин для застосування внутрішньо — на стадії клінічних досліджень	Новонароджені: недостатньо даних. Діти 2 — 8 років: 8 мг/кг кожні 24 години. Діти > 8 років: 210 мг/м ² кожні 24 години. Максимальна доза 300 мг на добу внутрішньо.	Вживання не залежить від прийому їжі. Таблетки слід зберігати при кімнатній температурі.	Можливі: нудота, блювання, головний біль, діарея, анорексія, стомлюваність, де мінералізація кісток, синдром Фанконі. Порушення функції нирок та конкурентна активація тубулярної секреції можуть призводити до змін у плазменній концентрації тенофовіру та інших медикаментів, які застосовуються на його фоні, а саме: cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir. Одночасне призначення з ddI, AZV потребує корегування режиму дозування.

Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ)				
Міжнародна назва	Форми випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з прийому	Основні токсичні ефекти
Невірапін (1,5)	Таблетки по 200 мг Флакони, розчин для застосування внутрішньо, 1мл — 10 мг	Новонароджені: лікувальна доза не визначена, для попередження передачі ВІЛ від матері до дитини у перші 72 години — 2 мг/кг одноразово внутрішньо. Діти: 150–200 мг/м ² кожні 12 годин. Увага! Починати лікування слід з половинної дози невірапіну (150–200 мг/м ² 1 раз на добу). Через 2 тижні, якщо немає висипки чи інших несприятливих ефектів, збільшити дозу до стандартної (200 мг/м ² кожні 12 годин).	Можна приймати під час їжі. Суспензію збовтувати перед уживанням. Суспензію зберігати при кімнатній температурі. Контролювати функцію печінки. Батьків треба попередити про можливість висипу на шкірі. Не підвищувати дозу, якщо є висип на шкірі. Якщо у пацієнта з'являється сильне висипання чи висип супроводжується високою температурою, ураженням слизових оболонок рота, кон'юнктивітом чи пухирями на шкірі, NVP потрібно відмінити.	Поширені: висип на шкірі (іноді сильно виражений, може бути стан, що становить загрозу для життя, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермоліз), гіпертермія, нудота, головний біль і порушення функції печінки. Менш поширені: токсичний гепатит, загальне нездужання.
Ефавіренз (1,5)	Капсули по 100, 200 мг Таблетки по 600 мг	Новонароджені та діти < 3 років: дані щодо дози відсутні, у цій віковій категорії препарат не застосовується. Педіатрична доза: 15 мг/кг 1 раз на добу або при масі тіла: 10–14,9 кг — 200 мг; 15–19,9 кг — 250 мг; 20–24,9 кг — 300 мг; 25–32,9 кг — 350 мг; 33–39,9 кг — 400 мг; 40 кг і більше — 600 мг.	Жирна їжа збільшує концентрацію EFV в крові: капсул — на 39%, таблеток на — 79%. EFV можна приймати під час їжі, але потрібно уникати приймання з дуже жирною їжею через загрозу підвищеної абсорбції. Вміст капсул можна додавати в питво чи їжу. Має перцевий смак, для його маскування використовують виноградне желе. Для зниження побічного впливу на ЦНС бажано приймати на ніч.	Поширені: висип, порушення з боку ЦНС (сонливість, безсоння, зниження уваги, порушення пам'яті, депресія, галюцинації, ейфорія); збільшення рівня трансаміназ; тератогенний вплив (доведений у мавп).

Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ)				
Міжнародна назва	Форми випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з прийому	Основні токсичні ефекти
Етравірін (1,5)	Таблетки по 25, 100мг	Новонароджені: лікувальна доза не визначена Діти: 5.2 мг/кг кожні 12 годин. На даний час апробовано наступні дози дітям 6 – 18 років: > 16 кг < 20 кг: 100 мг x 2 > 20 кг < 25 кг: 125 мг x 2 > 25 кг < 30 кг: 150 мг x 2 > 30 кг: 200 мг x 2 Максимальна доза 400 мг на добу у 2 прийоми внутрішньо.	Дослідження щодо застосування препарату тривають і у дорослих. Ефективний як у найвних, так і досвідчених щодо АРТ пацієнтів. Має широкий спектр лікарських взаємодій, оскільки є індуктором CYP3A4 та інгібітором CYP2C9, CYP2C19. Не признається водночас з ATV/t, FPV/t, TRV/t, небутерованими інгібіторами протеази та іншими ННІЗТ. Таблетки добре розчиняються у воді. Розчин готується перед вживанням і випивається повністю. Препарат зберігати при кімнатній температурі в оригінальному контейнері.	Можливі: нудота, висипка. Висипка розвивається на другому тижні від початку лікування та самостійно зникає за 1–2 тижні. Важка висипка, а саме: мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона, генералізована реакція гіперчутливості зустрічаються вкрай рідко. За цих умов лікування припиняється. Пацієнтам, які мали в анамнезі реакцію на лікування ННІЗТ, препарат призначається з обережністю!

Характеристика інгібіторів протеази (ІІ)				
Норвір (1,3,5,6)	Капсули по 100 мг; Флакони, розчин для приймання внутрішньо, 1мл — 80 мг.	Новонароджені: доза не встановлена. Діти > 1 місяця: 400 мг/м ² кожні 12 годин. Для зменшення нудоти і (або) блювання почати з дози по 250 мг/м ² кожні 12 годин, впродовж 5 днів поступово збільшувати дозу до повної. Максимальна доза 600мг на добу у 2 прийоми внутрішньо.	<p>Приймати з їжею. Їжа збільшує рівень RTV в крові на 15%. Інтервал між прийомами з ddI 2 години. Для підвищення переносимості RTV перед прийманням:</p> <p>а) змішувати розчин для застосування внутрішньо з молоком, какао, пудингом або морозивом; б) смоктати лід, морозиво, частково заморожений апельсиний сік; в) захищати порожнину рота арахісовою олією; після приймання дати сир чи жувальну гумку. Зберігати капсули в холодильнику; розчин для приймання внутрішньо — при кімнатній температурі протягом 30 діб.</p>	<p>Поширені: нудота, блювання, діарея, головний біль, біль у животі й анорексія. Менш поширені: парестезія навколо порожнини рота, підвищення рівня печінкових ферментів. Рідко: спонтанні кровотечі у хворих на гемофілію, панкреатит, підвищені рівні тригліцеридів і холестерину, гіперлікемія, кетоацидоз, цукровий діабет і гелатит.</p>
Саквінавір (1,3,5)	Капсули 200 мг Таблетки 500 мг	Новонароджені: доза не встановлена. Діти: доза не встановлена. Досвід застосування в педіатрії вельми обмежений. Поодинокі дослідження вказують на дозу 50мг/кг кожні 12 годин. Не застосовується без ритонавіру. Співвідношення при бустуванні становить SQV1000 мг: rtv100 мг	<p>Поширені: діарея, головний біль, нудота, парестезія і шкірна висипка. Менш поширені: загострення хронічних захворювань печінки. Рідко: кровотечі у хворих на гемофілію, гіперлікемія, кетоацидоз, цукровий діабет.</p>	

Характеристика інгібіторів протеази (ІІ)				
Лопінавір/Ритонавір (1,4,5)	<p>Таблетки по 200 LPV/ 50 мг RTV</p> <p>Таблетки по 100 LPV/ 50 мг RTV</p> <p>Флакони, розчин, для внутрішнього застосування, 1мл – 80 мг LPV/ 20 мг RTV</p>	<p>Новонароджені та діти до 6 місяців: доза не встановлена.</p> <p>Діти 6 місяців і старші:</p> <p>>7 < 15 кг: 12 мг/кг LPV/3 мг/кг RTV кожні 12 годин,</p> <p>>15 < 40 кг: 10 мг/кг LPV/2,5 мг/кг RTV кожні 12 годин.</p> <p>Більше 40 кг – 400 мг LPV/100 мг RTV кожні 12 годин.</p> <p>Розрахунок дози на площу тіла: 250 мг/м² LPV /57,5 мг/м² RTV кожні 12 годин, максимум 400 мг LPV/100 мг RTV.</p> <p>Розрахунок педіатричної дози у випадках включення до схеми АРТ NVP або EFV: >7 <14,9 кг – 13 мг/кг LPV /3,25 мг/кг RTV кожні 12 годин</p> <p>>15 < 50 кг – 11 мг/кг LPV / 2,75 мг/кг RTV кожні 12 годин,</p> <p>>50 кг – 3 таблетки (200 мг LPV) кожні 12 годин.</p>	<p>Жирна їжа підвищує засвоєння розчину – на 80%.</p> <p>Приймати з їжею.</p> <p>Приймати за 2 години до або через 1 годину після ddl.</p> <p>Розчин для приймання внутрішньо містить 42% алкоголю.</p> <p>Зберігати в холодильнику – весь термін придатності, при кімнатній температурі – до 2 місяців.</p> <p>Таблетки не ламаються, не кришаться і не пережовуються, приймаються з цілою облаткою.</p>	<p>Поширені: діарея, головний біль, астенія, нудота і блювання.</p> <p>Менш поширені: гіперліпідемія, висипання на шкірі при прийманні з іншими антиретровірусними препаратами.</p> <p>Рідко: спонтанні кровотечі у хворих на гемофілію, панкреатит, гіперглікемія, кетоацидоз, цукровий діабет, гепатит.</p>
Дарунавір (1,4,5)	<p>Таблетки 75, 300, 400 мг</p>	<p>Новонароджені та діти до 3 років: доза не встановлена. Діти 3–6 років: безпечність та ефективність не встановлені. Діти 6–18 років: ≥ 20 кг < 50 кг: DRV 375 мг + RTV 50 мг (або 0,6 мл розчину RTV для прийому внутрішньо, 1 мл – 80 мг) кожні 12 годин; ≥ 30 кг < 40 кг: DRV 450 мг + RTV 60 мг (0,8 мл розчину RTV для прийому внутрішньо, 1 мл – 80 мг) кожні 12 годин; ≥ 40 кг: DRV 600 мг (600 мг) + RTV 100 мг кожні 12 годин;</p> <p>Підлітки, які раніше не отримували АРТ: DRV 800 мг + RTV 100 мг кожні 24 години.</p>	<p>Не використовується без RTV!</p> <p>Препарат резерву. Призначається пацієнтам із досвідом АРТ, у випадках сформованої стійкості до інгібіторів протеази та доведеної вірусологічної неефективності.</p> <p>DRV метаболізується через систему P450 3A4, в той же час RTV є інгібітором CYP3A4 та сприяє підвищенню рівня DRV у крові.</p> <p>Можливі чисельні лікарські взаємодії.</p> <p>Зберігати при кімнатній температурі.</p>	<p>Поширені: діарея, нудота, блювання, біль у животі, головний біль, слабкість. Рідко: висипка на шкірі, у тому числі мультифокальна еритема, синдром Стівена-Джонсона, лихоманка, гепатотоксичність.</p>

Характеристика інгібіторів протеази (ІІ)		
Атазанавір (1,2,5)	Капсули 100, 150, 200, 300 мг	<p>Новонароджені та діти до 3 років: доза не встановлена, ризик гіпербілірубінемії.</p> <p>Діти 3–6 років: 15 кг < 25 кг: ATV 150 мг + RTV 80 мг кожні 24 години, з їжею.</p> <p>Діти 6–18 років: 25 кг < 32 кг: ATV 200 мг + RTV 100 мг кожні 24 години, з їжею.</p> <p>32 кг < 39 кг: ATV 250 мг + RTV 100 мг кожні 24 години, з їжею.</p> <p>≥ 39 кг: ATV 300 мг + RTV 100 мг кожні 24 години, з їжею.</p> <p>Пацієнтам ≥ 13 років та вагою > 39 кг без попереднього досвіду ART і у випадках непереносимості RTV: ATV 400 мг кожні 24 години, з їжею.</p>
Фосампренавір (1,2,5,7)	Таблетки 700 мг Флакони, суспензія, 1 мл — 50 мг	<p>Новонароджені та діти до 2 років: доза не встановлена. Діти 2–18 років без попередньої ART: 2–5 років — 30 мг/кг кожні 12 годин (максимальна добова доза FPV 1400 мг); > 6 років — 30 мг/кг кожні 12 годин без RTV (максимальна добова доза FPV 1400 мг) або 18 мг/кг (максимальна добова доза FPV 700 мг) + RTV 3 мг/кг (максимальна добова доза RTV 100 мг) кожні 12 годин.</p> <p>Діти 2–18 років з попереднім досвідом ART: > 6 років — 18 мг/кг (максимальна добова доза FPV 700 мг) + RTV 3 мг/кг (максимальна добова доза RTV 100 мг) кожні 12 годин.</p> <p>Увага! Бустерна доза RTV завжди призначається, якщо до схеми ART входять EFV і MVC.</p>
Поширені: підвищення непрямого білірубіну, жовтяниця шкіри та склер, діарея, нудота, блювання, головний біль, слабкість. Рідко: пролонгація PR-інтервалу, лихоманка, артралгія, парестезія, висипка. Препарат не змінює ліпідний профіль.	<p>ATV взаємодіє з антацидами, препарат приймається за 2 години до або через 1 годину після прийому антагоніста H2 рецепторів. У випадках використання небустрованого ATV, препарат призначається за 2 години до або через 10 годин після прийому антагоніста H2 рецепторів. ATV є субстратом і інгібітором ферментної системи CYP3A4, він повністю пригнічує активність CYP1A2, CYP2C9 та глюкоронізацію ферменту уридиндифосфат глюкоронілтрансферази (UGT1A1). Не призначається водночас з NVP, потребує обов'язкового бустування у схемах ART з TDF, EFV або MVC.</p>	<p>Можливі: висипка (19%), нудота, блювання, пронос, пероральна парестезія, головний біль.</p>

Характеристика інгібіторів протеази (ІІ)			
Тиранавір(1,3,5)	Капсули 250 мг Флакони, суспензія, 1мл — 100 мг	Новонароджені та діти до 2 років: доза не встановлена. Діти 2–18 років: ТРV 375 мг/ м ² + RTV 150 мг/ м ² кожні 12 годин (максимальна добова доза ТРV 500 + RTV 200 мг кожні 12 годин). Альтернативний режим: ТРV 14 мг/кг + RTV 6 мг/кг кожні 12 годин (максимальна добова доза ТРV 500 + RTV 200 мг кожні 12 годин).	Не призначати без бустерування RTV! Має складні лікарські взаємодії, які слід враховувати та ретельно відслідковувати особливо при призначенні дезагрегантів, антикоагулянтів, високих доз вітаміну Е тощо.
			Поширені: діарея, нудота, блювання, біль у животі, головний біль, слабкість, підвищення трансаміназ, холестеролу. Рідко: висипка на шкірі, у тому числі мультифокальна еритема, синдром Стівена-Джонсона, лихоманка, гепатотоксичність. У пацієнтів з конфекцією гепатиту С та В можливі ураження печінки. Дуже рідко, але також можливе підвищення ризику інтракраніального крововиливу.
Інгібітори інтегрази			
Ралтегравір (1,5,6)	Таблетки 400 мг.	Новонароджені та діти: доза не встановлена. Поодинокі відомості щодо застосування в педіатричній практиці вказують на безпечність та добру переносимість препарату у дозі 6 мг/кг кожні 12 годин. Дані щодо довготривалого спостереження, особливостей фармакокінетики та ефективності відсутні.	Поширені: слабкість, нудота, блювання, біль у животі, головний біль, слабкість, свербіж, підвищення трансаміназ, діарея. Рідко, але можливо підвищення рівня креатинінази, розв'язок міопатії, рабдоміоліз.
		При призначенні препарату слід враховувати лікарські взаємодії. Особливої уваги потребує одночасне застосування RAL з індукторами ферменту уридин дифосфат глюкоронілтрансфераза (UGT1A1), а саме: рифампіцин, типранавір. Водночас ATV є інгібітором UGT1A1 та підвищує концентрацію RAL.	

Інгібітори входу				
T20 (1,5)	Ампули, порошок для приготування розчину для ін'єкцій, 1 мл — 90 мг.	Новонароджені та діти до 6 років: доза не встановлена. Діти 6–16 років: 2 мг/кг кожні 12 годин підшкірно. Максимальна разова доза 90 мг/кг.	Пацієнту слід пройти навчання щодо правил введення препарату. Місцеві реакції легко усуваються прикладанням льоду або легкими масажними рухами в області ін'єкції. Препарат слід вводити у верхню частину плеча, стегна або навколопупкову область. Місця інекцій слід змінювати. Слід дотримуватись правил зберігання медикаменту, а саме: після змішування порошку із розчином, розчин не слід взбавувати, а залишити при кімнатній температурі на 45 хвилин до повного розчинення. Розчин слід зберігати у холодильнику та використати впродовж доби.	Поширені: біль, ущільнення, почервоніння, свербіж, у місцях ін'єкцій, неспокій у дітей (87–98%). Менш поширені: целюліт у місцях ін'єкцій (3–8%). Рідко: гіперчутливість (< 1%) у формі висипки, нудоти, блювання, свербіжу, лихоманки, підвищення печінкових трансаміназ, нудоти. Гіперчутливість вірогідно є імунозалежною реакцією.

- http://www.faec.org/PDF/Pocket_Guides/Pediatric_HIV_Drug_Card_Letter_Size.pdf
- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022187s009lbl.pdf
- <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- <http://medi.ru/doc/f4834.htm>
- HIV 2011 Edited by Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh p.478–489 www.hivbook.com
Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapyexperienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283:492–8.
- Nachman S, Acosta E et al. Interim Results from IMPAACTP1066: Raltegravir Oral Chewable Tablet Formulation in Children 6 to 11 Years. Abstract 161LB, 14th CROI 2010, San Francisco
- Palladino C, Briz V, Policarpo SN, Silveira LF, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2010, 29:563–6
- Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. J Pediatr 2008; 152:582–4.

Додаток 6

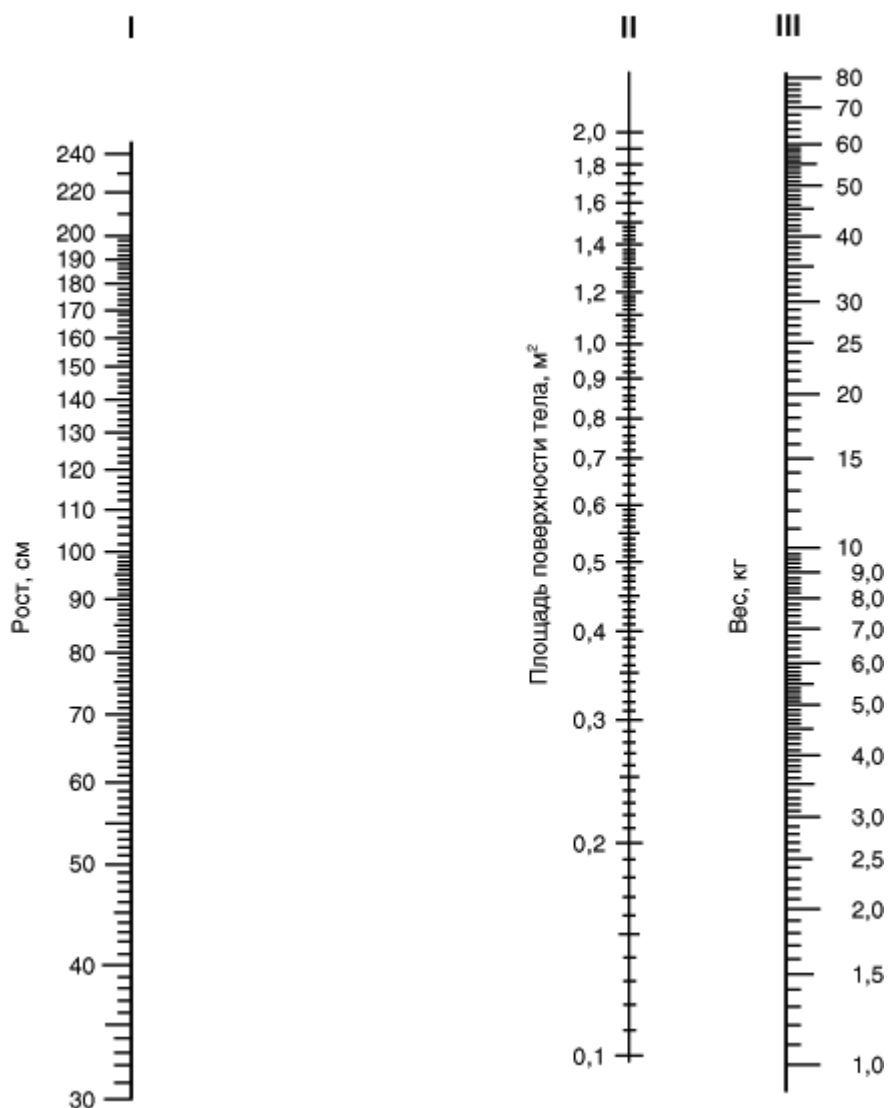
Клінічні прояви токсичної дії АРВ-препаратів, діагностика і тактика ведення

Побічний ефект	Препарат(и), що викликають такий побічний ефект	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
Гострі тяжкі побічні ефекти АРВ-препаратів			
Гострий гепатит	NVP; рідше EFV; ще рідше ZDV, ddI, d4T (<1%); ІІІ (найчастіше RTV)	Жовтяниця, збільшення печінки, симптоми з боку травного тракту, стомлюваність, втрата апетиту; гепатит, зумовлений прийманням NVP, може супроводжуватися симптомами алергічної реакції (висип, загальні симптоми, еозинофілія)	<ul style="list-style-type: none"> Слід регулярно визначати рівень АЛАТ, АСАТ, білірубіну. Не відміняти АРТ, якщо рівень зростання трансаміназ легкого та середньої тяжкості ступеня, тобто не перевищує граничні показники більше як у 2 рази. У разі наявності реакції гіперчутливості NVP слід відмінити.
Гострий панкреатит	ddI, d4T; 3ТС (нечасто)	Нудота, блювання, біль у животі	<ul style="list-style-type: none"> Слід визначати рівень панкреатичної амілази та ліпази в сироватці крові. Припинити приймати всі АРВ-препарати до зникнення симптомів. Після стабілізації стану почати нову схему АРТ із новим НІЗТ, що не має токсичної дії на підшлункову залозу (наприклад, ZDV, ABC).
Лактат-ацидоз	Усі НІЗТ	Перші клінічні прояви лактат-ацидозу можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість і стомлюваність, розлади травного тракту (нудота, блювання, втрата апетиту і невмотивована втрата маси тіла), розлади дихання (хеканія, задишка) або неврологічні симптоми (включаючи м'язову слабкість).	<ul style="list-style-type: none"> Слід визначати рівень лактату, кріатинінфосфокінази, АЛАТ, АСАТ, ЛДГ у сироватці крові. Припинити приймати всі АРВ-препарати; після повного припинення АРТ симптоми можуть зберігатися або посилюватися. Підтримуюча та патогенетична терапія. Для поновлення АРТ обирають схему, що включає один ІІІ, один ННІЗТ і, можливо, ABC.

Побічний ефект	Препарат(и), що викликають такий побічний ефект	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
Реакція гіпер-чутливості	ABC і NVP	ABC. Гострий початок (частіше у перші 2–8 тижнів прийому): клінічні прояви включають підвищення температури, стомлюваність, міалгію, нудоту, блювання, діарею, біль в животі, фарингіт, кашель, задишку, може з'являтися висипка. Оскільки такі симптоми характерні для більшості розповсюджених інфекційних захворювань, розвиток реакції гіперчутливості насамперед треба припустити у випадку, коли у дитини після початку приймання ABC виникають порушення дихання, що супроводжуються розладом травного тракту. Дуже рідко спостерігається у дітей. NVP. Загальні симптоми: підвищення температури, міалгія, артралгія, гепатит, еозинофілія, можлива висипка.	<ul style="list-style-type: none"> • Припинити приймати всі ARV-препарати до зникнення симптомів. • На фоні приймання препарату реакція гіперчутливості посилюється і може призвести до смерті хворого. • Призначити підтримуючу та патогенетичну терапію. • Не можна згодом відновляти приймання ABC (чи NVP), оскільки були зареєстровані випадки анафілактичних реакцій та смерті пацієнтів. • Після зникнення симптомів слід відновити ART. Якщо реакція гіперчутливості пов'язана з ABC, його замінюють на інший НІЗТ, а якщо вона пов'язана з NVP, призначають схему, що включає ІП, або схему, що заснована на 3 НІЗТ.
Виражена висипка чи синдром Стівенса-Джонсона	ННІЗТ: NVP, EFV	Висип звичайно з'являється в перші 6–8 тижнів лікування. <i>Легкий та середньої тяжкості висип:</i> Еритематозні та макулопапульозні елементи висипки на тулубі, руках, не має системних уражень. <i>Тяжкий висип:</i> Елементи висипки з десквамацією, ангіонангіома, може супроводжуватися гіпертермією, ураженням порожнини рота, набряком обличчя, кон'юнктивітом. Синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермоліз, що становить загрозу для життя хворого, розвивається в 0,3% пацієнтів, що одержували NVP.	<ul style="list-style-type: none"> • Слід визначати рівень АЛАТ, АСАТ. • Не відміняти ARVТ, якщо висип легкого чи середньої тяжкості ступня. • При ураженні тяжкого ступня та станах, що становлять загрозу для життя, припинити приймати всі препарати до зникнення симптомів. • Припинити прийом NVP і більше його не відновлювати, якщо висип супроводжується загальними симптомами (підвищенням температури) або спостерігаються важкі ураження шкіри (з ураженням слизових оболонок), або синдром Стівенса-Джонсона (токсичний епідермоліз). • Після зникнення симптомів ART відновлюють, призначивши препарати іншого класу (наприклад, 3 НІЗТ чи 2 НІЗТ і 1 ІП).

Побічний ефект	Препарат(и), що викликають такий побічний ефект	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
Хронічні пізні важкі побічні ефекти			
Тяжка анемія, що становить загрозу для життя	ZDV	Виражена блідість, тахікардія і стомлюваність, серцева недостатність.	<ul style="list-style-type: none"> • Слід визначити рівень гемоглобіну. • Якщо анемія стійка до лікування (трансфузії еритроцитарної маси), відмінити ZDV, призначити інший препарат з групи НІЗТ.
Тяжка периферична нейропатія	ddI, d4T, рідко 3TC	Можуть спостерігатися біль, поколювання, оніміння кінцівок; втрата чутливості в дистальних відділах, легка м'язова слабкість, втрата рефлексу.	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат, що викликав нейропатію, відмінюють і призначають інший препарат класу НІЗТ, що не має нейротоксичної дії (наприклад, ZDV, ABC). • Симптоми звичайно зникають протягом 2–3 тижнів.
Ліподистрофія / метаболічний синдром	d4T, ІП	Перерозподіл підшкірної жирової клітковини, відкладення жиру в ділянці шиї («горб буйвола», «дорзоцервікальне ожиріння»), груди, живота й атрофія підшкірної жирової клітковини на обличчі, кінцівках, сідницях. Гіперглікемія, цукровий діабет. Ризик коронарної недостатності.	<ul style="list-style-type: none"> • Слід спостерігати тригліцериди, холестеринемію, глікемію, рівень ліпопротеїдів високої щільності. • Замінити ІП на ННІЗТ, чи d4T на ZDV або ABC.

Номограма для визначення площі поверхні тіла

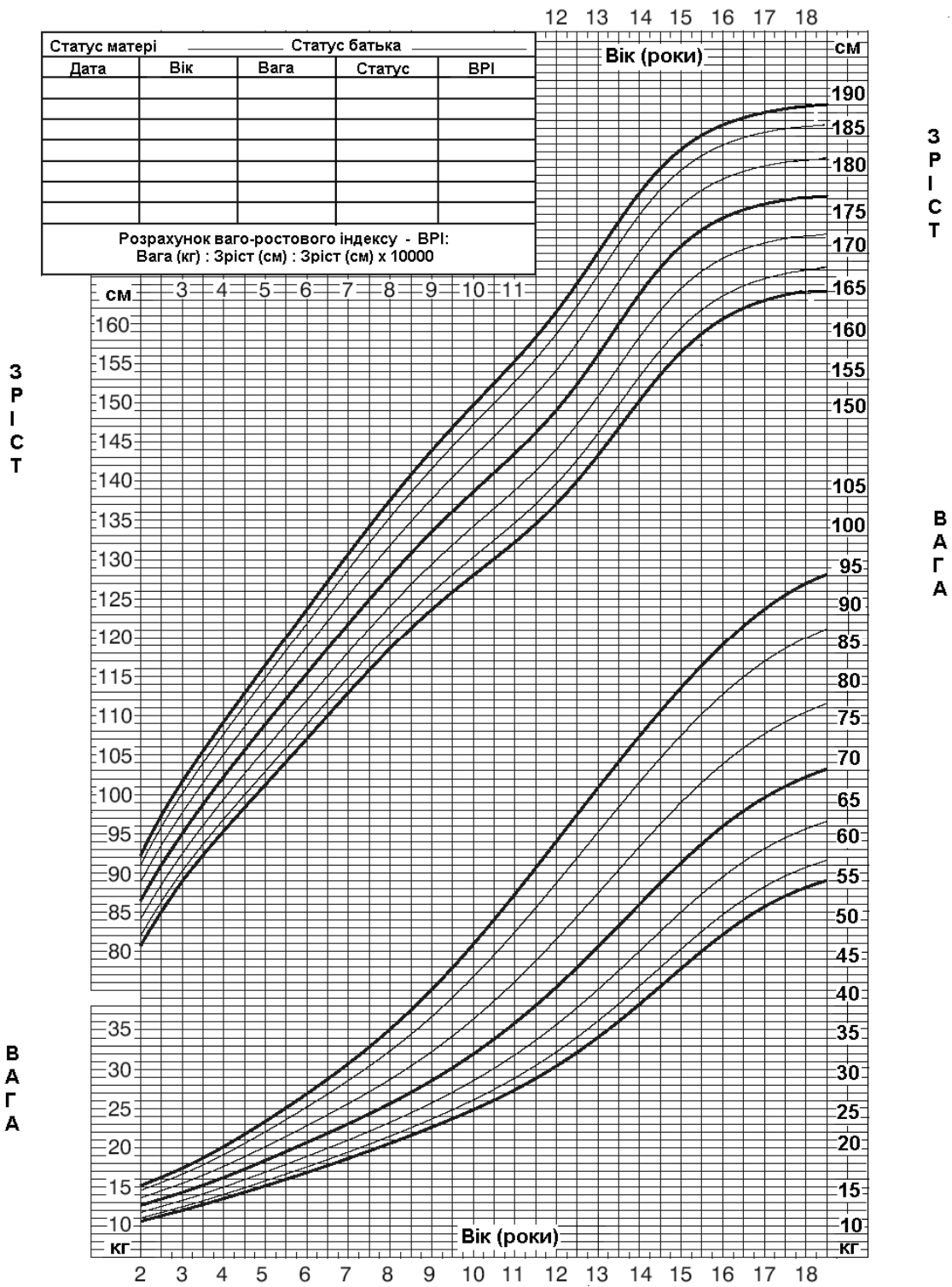


Значення площі поверхні тіла знаходять на шкалі II у точці перетину прямої, що з'єднає показники росту (на шкалі I) і маси тіла (на шкалі III)

Діти від 2 до 18 років: хлопчики
Шкала співвідношення зросту і ваги до віку

П.І.Б. _____

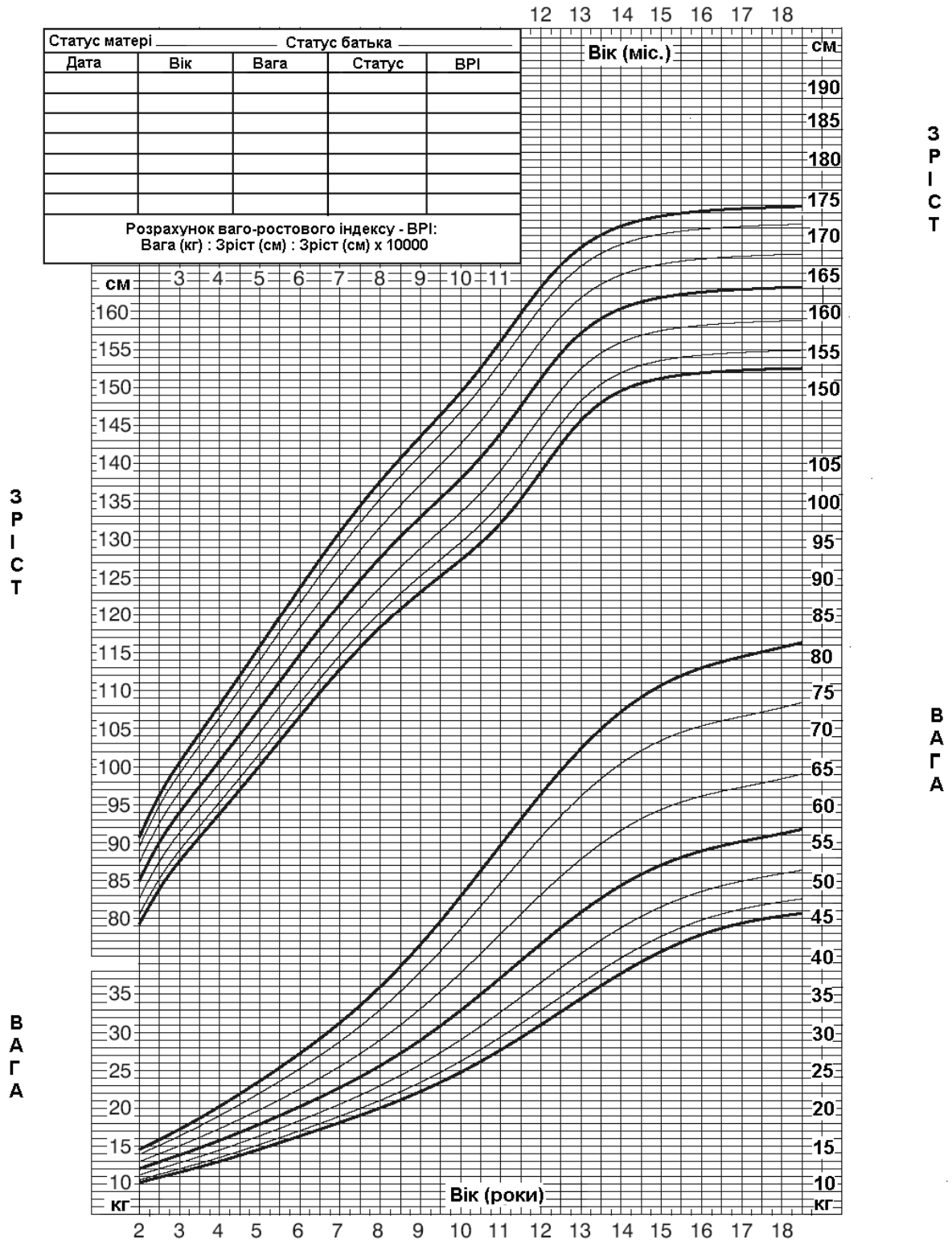
Історія розвитку № _____



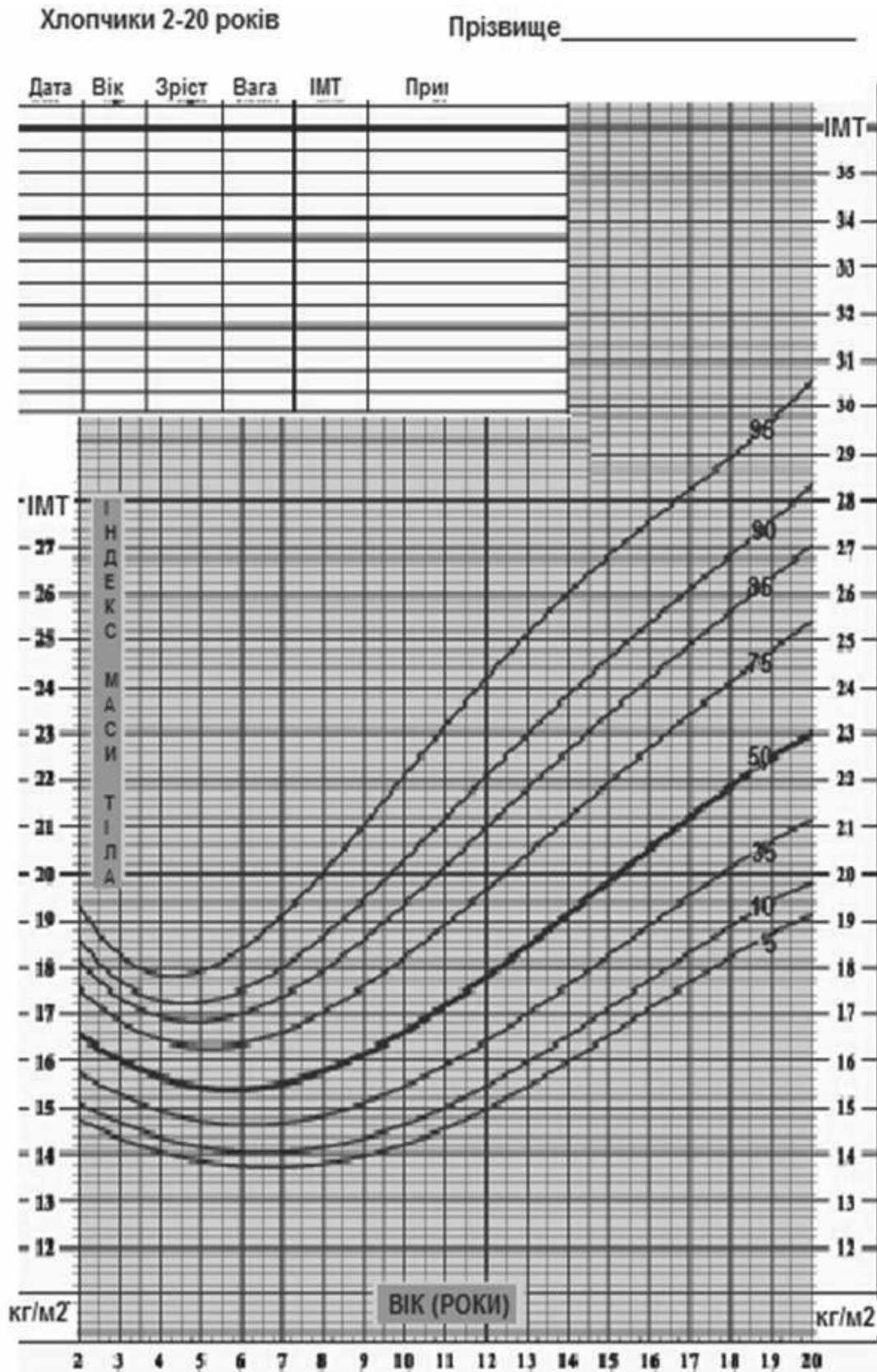
Діти від 2 до 18 років: дівчатка
Шкала співвідношення зросту і ваги до віку

П.І.Б. _____

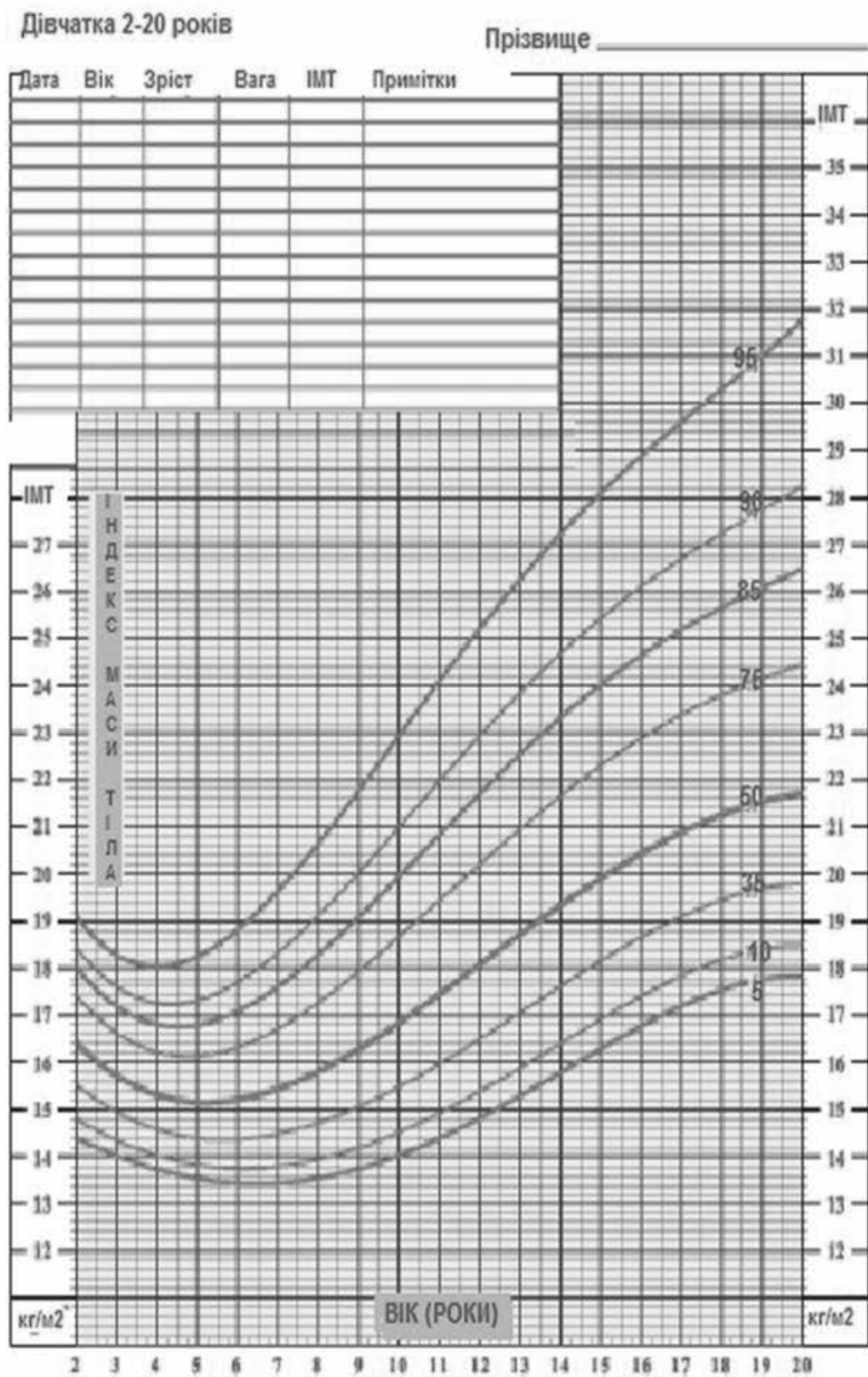
Історія розвитку № _____



Шкала індексу маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$) до віку у хлопчиків від 2 до 18 років



Шкала індексу маси тіла (кг/м²) до віку у дівчаток від 2 до 18 років



Оцінка статевого розвитку дітей за Таннером

Оцінка стадії статевого розвитку за Таннером у хлопчиків.

F — ріст волосся на обличчі:

- F1 — відсутність росту волосся
- F2 — поява стрижневого волосся над верхньою губою
- F3 — волосся над верхньою губою, поодинокі волосся на підборідді
- F4 — початок росту волосся на щоках та на шиї
- F5 — ріст волосся на обличчі, як у дорослого чоловіка

A — ріст волосся у пахвинних ділянках

- A1 — відсутність росту волосся у пахвовій западині
- A2 — поодинокі пряме волосся
- A3 — волосся, що в'ється по всій пахвовій западині

P — ріст волосся на лобку

- P1 — відсутність росту волосся
- P2 — волосся поодинокі пряме або слабо в'ється, слабо пігментоване навкруг кореня статевого члена
- P3 — волосся більш товсте, в'ється, поширюється за лонне зчленування
- P4 — оволосіння, як у дорослого, не розповсюджується на медіальну поверхню стегон
- P5 — волосся розповсюджується на живіт і внутрішню поверхню стегон

G — стан зовнішніх геніталій

- G1 — статевий член та калитка дитячі
 - G2 — збільшення та гіперемія калитки. Помітного росту статевого члена немає
 - G3 — ріст статевого члена у довжину та збільшення його діаметра
 - G4 — подальше збільшення діаметра та довжини статевого члена, розмірів калитки, пігментація статевих органів
 - G5 — розміри та форма геніталій, як у дорослого.
- Стадії статевого розвитку за Таннером

Стадії	Ознаки
I	F1, P1, Ax1, G1
II	F1, P2, Ax1, G2
III	F2, P3, Ax2, G3
IV	F3, P4, Ax3, G4
V	F4–5, P5, Ax3, G5

Оцінка стадії статевого розвитку за Таннером у дівчаток

Ax — ріст волосся у пахвинних ділянках

- Ax 1 — відсутність росту волосся
- Ax 2 — поодинокі пряме волосся в центрі пахвової западини
- Ax 3 — волосся, що в'ється, більш густе, довге — в центрі пахвової западини
- Ax 4 — густе волосся, що в'ється, по всій пахвовій западині

P — ріст волосся на лобку

P 1 — відсутність росту волосся

P 2 — поодинокі пряме волосся в центрі лобка та на великих статевих губах

P 3 — волосся, що в'ється на лобку та на великих статевих губах

P 4 — густе волосся, що в'ється по всій площі лобка, на соромних губах

P 5 — волосся у вигляді трикутника верхівкою донизу, займає всю ділянку лобка до пахових складок, поодинокі волосся на внутрішній поверхні стегон

Ma — розвиток молочної залози

Ma1 — молочна залоза не збільшена

Ma2 — набухання навколососкового кружка молочної залози та збільшення його діаметра

Ma3 — молочна залоза конічної форми

Ma4 — юнацькі груди округлої форми, ареола пігментована, сосок здіймається

Ma5 — зрілі груди округлої форми, як у дорослої жінки

Me — менструальна функція

Me1 — менструації відсутні

Me2 — поодинокі менструації на період обстеження

Me3 — менструації нерегулярні

Me4 — регулярні менструації

Статева формула: (описується, наприклад, P1 Ax1 Ma2 Me1)

Стадія статевого розвитку (за Танером)	Ma	P	Ax	Me	Вік
I	1	1	1	1	
II	2-3	2	1-2	1-2	8-13
III	2-4	3-4	2	2-3	9-15
IV	4	3-4	3	3-4	11-16
V	5	4-5	4	4	12-17

Оцінка психомоторного розвитку дитини раннього віку

Оцінка психомоторного розвитку дитини на першому році життя

Вік міс.	Моторика	Статика	Сенсорні реакції	Мова	Емоції та соціальна поведінка
1	Фізіологічний гіпертонус м'язів зменшується, агетозоподібні рухи кінцівок до кінця місяця згасають. Виражені безумовні рефлекси: хоботковий, смоктальний, хапальний, Моро, Бабкіна, повзання.	Починає тримати голову по декілька хвилин в горизонтальному положенні, лежить на животі наприкінці місяця.	З'являється короткогравале розглядання зовнішнього середовища та слухове зосередження.	Поява гуління поодинокими звуками наприкінці місяця, вимовляє голосні звуки між «а», і «е».	Реагує незадоволенням на сильні звуки та світлові подразники. Побачивши обличчя, на мить зупиняється на ньому.
2	Повертає головою в різні боки.	Починає тримати голову декілька хвилин і у вертикальному положенні.	Тривала зорова реакція за предметом, який рухається. Зосередження на звук.	Часте коротке гуління.	Реагує усмішкою на розмову. Фіксує погляд на обличчі, яке рухається.
3	Починають зникати більшість безумовних рефлексів (пошуків, хоботковий, Бабкіна, хапальний). Тягнеться за іграшкою. Нормалізується м'язовий тонус.	Добре тримає голову.	У відповідь на звукові подразники та яскраві предмети з'являється зосередження, активна реакція.	Часте, тривале гуління. Перші складові ланцюжки «ррр».	Відповідає комплексом пожвавлення у відповідь на емоційне спілкування. Соціально на посмішка.
4	З'являються спрямовані рухи рук: все краще бере іграшку. Повертається зі спини на бік. Зникає більшість безумовних рефлексів (Моро, хапальний, повзання).	У вертикальному положенні з'являються перші прояви опори ногами. У положенні на животі — впеvнена опора на передпліччя.	Окрім чіткої уваги на звук, предмети, характерним є комплекс пожвавлення при зустрічі з рідними людьми. Вперше починає пізнавати маму. Розглядає іграшку в своїй руці.	Часте тривале, співуче гуління різними звуками. З'являються змично-губні приголосні «м» «б», вигуки радості.	Голосно сміється у відповідь на емоційне словесне звернення.

Вік міс.	Моторика	Статика	Сенсорні реакції	Мова	Емоції та соціальна поведінка
5	Починає повертатися зі спини на живіт. Тягнеться рукою до іграшки і торкається до неї.	Стоїть при підтримці за підпашки, спирається на кінчики пальців.	Окрім все більш чіткої реакції на звуки, характерним є оральна увага на яскравий предмет. Перші прояви розпізнавання своїх та чужих людей, радість при появі іншої дитини.	Ритмічні складові ланцюжки.	Радіє дитині, бере у неї з рук іграшку, реагує на суворі та ласкаві інтонації. Голосно сміється, коли до неї звертаються.
6	Активно повертається зі спини на живіт, починає повертатися із живота на спину. Хапає цілеспрямовано, запропоновану іграшку, перекладає з однієї руки в іншу.	У положенні на животі спирається на витягнуті руки або повністю відкриті долоні. Починає сидіти через поворот набік, спираючись на руку.	Все більш адекватна реакція при появі матері, батька та чужої людини. Слідкує за іграшкою, яка впала донизу.	Балакання: послідовне приєднання різноманітних виразних складів зі зміною сили звуку та висоти тону.	Емоції диференційовані, тягне руки, щоб взяти на руки. По-різному поводить себе із знайомими та незнайомими.
7	Лежачи на спині, грається ногами (координація «рука-нога»). Перекладає іграшки з одного місця на інше, з руки в руку.	Сидить з прямою спиною. При підтримці за тулуб, на твердій основі пружинить (танцює).	Намагається дістати предмет, якщо це можливо зробити, змінивши положення тіла.	Продовжує балакання.	Включається у гру, по-вторюючи дорослих, змучившись, починає вимагати уваги своєї близької людини (найчастіше матері).
8	Хапає кожною рукою по кубуку і довільно тримає їх нетривалий час.	Повзає на животі (попластунськи, як тюлень), переставляючи вперед руки. Самостійно лягає, сідає, піднімається.	При відповідному вихованні показує ручками «до побачення», «тосі-тосі», «ладушки». Киванням голови показує згоду «так», заперечення «ні».	Добре лепече, ясно вимовляє звуки «ба», «ма», «да».	Адекватні емоційні реакції у відповідь на спілкування. Спостерігає за діями інших дітей, сміється, лепече.
9	З різними іграшками може самостійно гратися. Навмисне скидає предмет.	Розгойдується на руках і колінах. Сидить вільно. При підтримці за руки, стоїть.	Адекватно відповідає діями на прості запитання та прохання «дай мені ляльку», «посидь тут». Знає своє ім'я. Реагує на музикальні звуки танцювальними рухами.	Чітке подвоєння складів.	Легко вступає в контакт на емоційному, ігровому, словесному рівнях. Повторює дії інших дітей.

Вік міс.	Моторика	Статика	Сенсорні реакції	Мова	Емоції та соціальна поведінка
10	Кількість цілеспрямованих рухів збільшується: складає пірамідку, кладе іграшки на місце, закриває ящики та ін. «Пінцетне» захоплення: бере маленький предмет витягнутим вказівним і великим пальцями.	Можна вести, підтримуючи за одну руку. Повзає на поверхнях різної висоти, багато дітей самостійно стоять, підтримуючись за будь-який предмет.	Все більш виражені та збагачені вказані прояви. Повторює рухи дорослих «розмовляє по телефону», «помішує кашу». Спеціально кидає іграшку.	З'являються перші слова, які дитина розуміє, в словарному запасі декілька слів. Вступає в діалог, правильне в звуковому плані повторення відомих складів.	Емоційний стан чітко проявляється різноманітними мімічними рухами, голосовими реакціями. Реагує на все нове, дивується. Грається з дітьми однією іграшкою.
11	«Щипце» захоплення: захоплює маленький предмет, пошухавлює його вказівним і великого пальців.	Повзає на руках і колінах з перехресною координацією. Стоїть без опори. Робить кроки вперед, при підтримці за обидві руки.	Виконує прості вимоги та прохання. Орієнтується в поняттях «можна», «не можна», розуміє заборони: «сиди тихо», «не бери». У дитини з'являються перші друзі, з якими вона грається.	Кількість односкладових слів витісняється двоскладовими. Вживає слова спрощеного варіанта «ляля», «нозя», «цяця».	Махає рукою на прощання. Радіє приходу дітей. Вибіркове відношення до дітей.
12	Може гратися іграшками годину і більше.	Ходить вздовж меблів, при підтримці за одну руку або самостійно.	Виконує все більш складні вимоги та прохання, розуміючи їх. Кількість проявів реакції на зовнішні середовище збільшується.	Мовний запас 8–12 слів.	Протягує іншій дитині іграшку, супроводжуючи це сміхом та бубонінням. Шукає іграшки, які заховані. На прохання обнімає батьків, прагне схвалення, підтвердження свого успіху близькою людиною.

Оцінка психомоторного розвитку дитини другого року життя

Віковий інтервал	Розуміння мови	Активна мова	Сенсорний розвиток	Гра	Руки	Навички	Емоції, соціальна поведінка
1 рік 1 місяць – 1 рік 3 місяці	Реагує на схвалення або заборону. Шукає на прохання предмет, яким тільки-кино грались.	Говорить по-двійні або поодинокі склади зі змістом. Говорить осмислені слова з двома різними голосними.	Орієнтується в двох контрастних величинах, формах предметів: «велике» і «маленьке». Співвідносить, порівнює властивості предметів. За зразком дорослого з 2–3-кольорових кульок, кубиків обирає предмет потрібного кольору.	Відтворює в грі раніше завчені дії з предметами: годує ляльку, нанизує кільця на стріжень.	Ходить тривало, не присаджується, міняє положення тіла, нахиляється, повертається.	Самостійно їсть густу їжу ложкою.	З'являється співпелення, втіха. Використовує слово «ні», не погоджуючись.
1 рік 4 місяці – 1 рік 6 місяців	Відбирає предмети за певними ознаками при словесному розумінні.	Називає предмети та дії в момент зацікавленості.	Орієнтується в 3–4 контрастних формах предметів (куля, куб, цеглини, призма).	Відображує в грі окремі дії, які часто спостерігає. Возить за мотузку машинку, будує будиночок з кубиків.	Переступає через паличку, яка лежить на підлозі (без підтримки). Переступає приставним чи почерговим кроком 3 палиці при підтримці за руку.	Самостійно їсть рідку їжу ложкою.	Використовує «так». Починає розрізняти речі за приналежністю різним членам родини «бабусині окуляри», «мамина сумка». Починає уважно вдивлятися у своє зображення в дзеркалі, ідентифікує його з собою.
1 рік 7 місяців – 1 рік 9 місяців	Розуміє питання дорослого про події, які зображені на картинці.	Під час гри словами та двослівними реченнями вказує свої дії	Диференціює 3–4 форми предметів, орієнтується в кількісних характеристиках «багато», «мало».	Відображує нескладні сюжетні побудови — перекриття типу «ворота», «хатки», «лавочки».	Переступає через палицю або перешкоду висотою 5 см.	Частково знімає одяг із допомогою дорослого (черевик, шапку).	Допомагає в простій роботі (за інструкцією). Імітує дії дорослих з побутовими предметами.

Віковий інтервал	Розуміння мови	Активна мова	Сенсорний розвиток	Гра	Руки	Навички	Емоції, соціальна поведінка
1 рік 10 місяців – 2 роки	Слухаючи розповіді дорослого розуміє (без показу) поведінку, які знайомі, уявляє людей.	При спілкуванні з дорослими користується 3-слівними реченнями, вживаючи іменники та займенники.	Підбирає по зразку та слову 3-4 контрастних кольори, суміщає предмети та їх частини за формою, розміром, кольором.	В грі відтворює ряд послідовних дій.	Переступає через палицю або перешкоду висотою 10 см.	Частково одягає одяг (черевики, шапку, шкарпетки).	Активно використовує жести. Гостра реакція на відсутність матері. Дитина починає описувати свої дії: «я сідаю», «моя іграшка».

Оцінка психомоторного розвитку дитини третього року життя

Віковий інтервал	Активна мова, граматика	Активна мова запитання	Сенсорний розвиток	Гра	Руки	Навички	Емоції, соціальна поведінка
2 роки – 2 роки 6 місяців	Говорить складними реченнями більшість слів.	Починає вживати складні підрядні речення.	За зразком складає складні геометричні фігури. Підбирає за зразком різні предмети 4 основних кольорів.	Гра має сюжетний характер. Дитина відображає взаємозв'язок і послідовність дій із навколишнього життя. Самостійно робить прості сюжетні побудови та називає їх.	Переступає без підтримки через палицю чи перешкоду висотою 15 см.	Повністю одягається. Їсть охайно.	Знає частини свого тіла і називає їх (голова, очі, ніс). Дитина може повіdomити про свій стан.
2 роки 6 місяців – 3 роки	З'являються питання «де?», «куди?»	З'являються питання «чому?», «коли?»	У своїй діяльності правильно використовує геометричні фігури за призначенням. Називає 4 основні кольори.	З'являються елементи рольової гри. Вводить у гру замість себе іграшку. З'являються складні сюжетні побудови. За допомогою пластиліну, олівця зображує прості предмети та називає їх. Може гратися з однолітками.	Переступає без підтримки через палицю чи перешкоду висотою 20 см.	Самостійно одягається, може заціпнути гудзики, зав'язати шнурівки з незначною допомогою. Користується серветкою.	З'являється розуміння та використання у мові займенників «я», «моя», «ти», «твоя». Має уявлення про статево-належність.

Оцінка адаптивної поведінки дитини за шкалою Vineland

Адаптивна поведінка — це не природні можливості чи здібності дитини, а набутий досвід, який дитина, в принципі, здатна продемонструвати у відповідних ситуаціях.

На адаптивну поведінку впливають вік та інтелектуальні можливості особистості, очікування та стандарти мікро і макросоціума.

Показник рівня адаптивної поведінки корелює з коефіцієнтом інтелекту IQ. Кількісним виміром адаптивної поведінки є стандартні Т-бали, які вираховуються при обробці первинних результатів за спеціальними методиками.

Оцінку психологічного стану дитини та особливостей **поведінки** у віці до 16 років рекомендується проводити за шкалою адаптивної поведінки Vineland. Шкала адаптивної поведінки Vineland (Vineland Adaptive Behavior Scales Survey Form Manual) дає стандартизовану оцінку рівня поведінки в цілому, а також її складових: мовлення, практичних навичок, соціальної поведінки та моторики.

Шкала адаптованої поведінки Vineland містить 4 шкали:

- мовлення;
- самостійності;
- соціальної поведінки;
- моторних вмінь.

Кожна шкала включає ствердження, які характеризують певні навички та упорядковані від простого до складного. Кожна шкала включає 2–3 підшкали, які характеризують властивості даної функції.

Порядок використання методу:

- заповнити кожну шкалу;
- відповісти на кожний пункт 4 шкал;
- оцінити володіння навиком за шкалою (таблиця 1);
- трактувати результат (таблиця 2).

Таблиця 1

Варіанти відповідей на кожен пункт 4 шкал Vineland та їх оцінка

Відповідь	Оцінка
Так. Звичайно.	2 бали
Іноді. Частково.	1 бал
Ні. Ніколи.	0 балів
Не має можливості оцінити	Не перевірено (Н)
Не знаю.	Не знаю (Нз)

Результат оцінювання записується у відповідній клітинці опитувальника.

У випадку, якщо заповнення анкети було розпочато не з першого пункту, а з більш складних завдань, які відповідають можливостям дитини, то слід визначити основну групу набу-

тих навичок з 7 послідовних пунктів, що набрали 2 бали, і всі попередні пункти можна оцінити як виконані, тобто в 2 бали. Після 7 послідовних пунктів, що набрали 0 в кожній графі шкали, обстеження за даною шкалою можна припинити і перейти до наступної шкали.

**Шкала Vineland оцінки адаптивної поведінки дитини
від народження до 16 років життя**

**ШКАЛА МОВЛЕННЯ:
РЕЦЕПТИВНА (РОЗУМІННЯ), ЕКСПРЕСИВНА (ВИМОВНА),
ПИСЬМОВА (ЧИТАННЯ, ПИСЬМО)**

№	Запитання для оцінювання	Рецептивне мовлення (розуміння мови)	Експресивне мовлення (вимова)	Читання, письмо
1.	Повертає очі та голову на звук.			
2.	Хоча б на мить слухає вихователя.			
3.	Посміхається на присутність вихователя.			
4.	Посміхається на присутність іншої знайомої людини.			
5.	Піднімає руки, коли вихователь говорить «Іди до мене».			
6.	Виявляє розуміння слова «ні».			
7.	Імітує звуки дорослих одразу після того, як почує.			
8.	Виявляє розуміння щонайменше 10 слів.			
9.	Жестикулює відповідно на позначення «так», «ні» та «я хочу».			
10.	Уважно слухає вказівки.			
11.	Виявляє розуміння слова «так».			
12.	Дотримується вказівок, що вимагають дії або предмета.			
13.	Правильно вказує хоча б на одну головну частину тіла при запитуванні.			
14.	Використовує імена або прізвиська братів чи сестер, друзів чи дітей свого віку або називає їх при запитуванні.			
15.	Використовує фрази з іменником та дієсловом або двома іменниками.			
16.	Називає щонайменше 20 знайомих предметів без запитування. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
17.	Слухає розповідь щонайменше 5 хвилин.			
18.	Надає перевагу, коли є вибір.			
19.	Говорить щонайменше 50 слів, які можна зрозуміти. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
20.	Спонтанно в простих словах розповідає про свої враження.			
21.	Формулює просте повідомлення.			
22.	Використовує речення з 4 або більше слів.			
23.	Правильно вказує всі частини тіла при запитуванні. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			

№	Запитання для оцінювання	Рецептивне мовлення (розуміння мови)	Експресивне мовлення (вимова)	Читання, письмо
24.	Говорить щонайменше 100 слів, які можна зрозуміти. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
25.	Розмовляє цілими реченнями.			
26.	Використовує займенники у фразах.			
27.	Дотримується вказівок у формі «якщо-тоді».			
28.	Називає своє ім'я та прізвище при запитованні.			
29.	Задає питання з «що», «де», «хто», «чому» та «коли». НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
30.	Визначає, який з двох неприсутніх предметів більший.			
31.	Детально розповідає свої враження при запитованні.			
32.	Використовує у фразах прийменники «позаду» або «між».			
33.	Використовує у фразах прийменник «навколо».			
34.	Використовує фрази або речення з «але» або «чи».			
35.	Вимовляє звуки чітко, не замінюючи їх один на другий.			
36.	Розповідає знайому історію, казку, довгий жарт або сюжет телевізійної програми			
37.	Розказує абетку по пам'яті.			
38.	«Читає» хоча б три загальні знаки (наприклад, перехід, заборонено тощо).			
39.	Повідомляє дату та місяць свого народження при запитанні.			
40.	Вживає множину.			
41.	Друкує або пише своє ім'я та прізвище.			
42.	Повідомляє свій телефонний номер при запитанні. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н			
43.	Повідомляє повну домашню адресу з назвою міста та країни при запитованні.			
44.	Читає щонайменше 10 слів про себе або вголос.			
45.	Друкує або пише щонайменше 10 слів по пам'яті.			
46.	Висловлює думку більш ніж одним способом без допомоги.			
47.	Читає простий текст уголос.			
48.	Може написати прості речення з трьох або чотирьох слів.			
49.	Може висидіти на уроці чи на лекції більше 15 хвилин не відволікаючись .			
50.	Читає з власної ініціативи.			
51.	Може читати книжки для другого класу.			
52.	Класифікує (систематизує) предмети або слова в алфавітному порядку.			
53.	Робить короткі примітки або записує повідомлення.			

№	Запитання для оцінювання	Рецептивне мовлення (розуміння мови)	Експресивне мовлення (вимова)	Читання, письмо
54.	Може дати складні пояснення про місце розташування предметів.			
55.	Пише прості листи. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
56.	Читає книжки, принаймні, призначені для 4 класу.			
57.	Пише рукописним шрифтом в більшості випадів. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
58.	Уміє користуватись словником.			
59.	Користується змістом книги при читанні.			
60.	Пише оповідання або твори. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
61.	Вказує повну адресу при відправленні листів.			
62.	Використовує алфавітний покажчик при читанні матеріалу.			
63.	Читає газетні статті для дорослих. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.			
64.	Має реалістичні довготривалі цілі та описує в деталях план їх досягнення.			
65.	Пише листи.			
66.	Читає газети і журнали для дорослих щотижня. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.			
67.	Може написати діловий лист. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
68.	Отримана сума балів			
	Максимальна сума балів	26	62	46

**ШКАЛА САМОСТІЙНОСТІ (ПРАКТИЧНІ НАВИЧКИ):
ОСОБИСТІ, ДОМАШНІ, ГРОМАДСЬКІ**

№	Запитання для оцінювання	Особисті навички	Домашні навички	Громадські навички
1.	Виявляє передчуття годування, побачивши пляшечку, груди або їжу.			
2.	Відкриває рота, побачивши ложку з їжею.			
3.	Їсть ротом їжу з ложки.			
4.	Смокче або жує печиво.			
5.	Їсть тверду їжу.			
6.	Самостійно п'є зі склянки або чашки.			
7.	Їсть самостійно з ложки.			
8.	Виявляє розуміння, що гарячі речі небезпечні.			
9.	Показує, що штанці або пелюшки мокрі або брудні, вказуючи на них, подаючи голос, тягнучи їх.			
10.	Смокче з соломинки.			
11.	Охоче дозволяє вихователю витерти собі носа.			
12.	Їсть самостійно з виделки.			
13.	Знімає без допомоги пальто, светр або сорочку.			
14.	Їсть самостійно з ложки, не розкидаючи їжу.			

№	Запитання для оцінювання	Особисті навички	Домашні навички	Громадські навички
15.	Виявляє зацікавленість у зміні мокрого або брудного одягу.			
16.	Ходить помочитися в туалет або на дитячий стільчик.			
17.	Купається з допомогою.			
18.	Випорожняється в туалеті або на дитячий стільчик.			
19.	Проситься в туалет.			
20.	Одягає предмети одягу з еластичним паском.			
21.	Розуміє функцію грошей.			
22.	Відкладає речі на прохання.			
23.	Навчений ходити в туалет вночі.			
24.	П'є воду з-під крана без допомоги.			
25.	Чистить зуби без допомоги. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
26.	Розуміє функціонування годинника, механічного або електронного			
27.	Допомагає по дому на прохання.			
28.	Мие та витирає обличчя без допомоги.			
29.	Вдягає взуття на правильну ногу без допомоги.			
30.	Правильно відповідає на телефонний дзвінок. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н			
31.	Повністю одягається за винятком зав'язування шнурків.			
32.	Може покликати людину до телефону або сказати, що вона на цей момент відсутня. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н			
33.	Накриває на стіл з допомогою.			
34.	Ходить у туалет без нагадування та допомоги. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
35.	Дивиться на всі боки перед тим, як переходити вулицю.			
36.	Одягає чистий одяг на прохання без допомоги.			
37.	Витирає ніс без допомоги. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
38.	Прибирає зі столу ламкі предмети.			
39.	Витирається рушником без допомоги.			
40.	Застібає всі застібки. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ			
41.	Допомагає з приготуванням їжі, якщо треба щось зварити чи перемішати			
42.	Виявляє розуміння, що небезпечно сідати в чужу машину, брати гроші або їжу від незнайомих			
43.	Зав'язує шнурки бантиком без допомоги.			
44.	Купається та приймає душ без допомоги. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			
45.	Дивиться на всі боки і переходить вулицю самостійно.			
46.	Прикриває рот та ніс, коли чхає чи кашляє.			
47.	Вміє користуватися ложкою, виделкою та ножем. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ.			

№	Запитання для оцінювання	Особисті навички	Домашні навички	Громадські навички
48.	Телефонує іншим. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.			
49.	Знає кольори світлофора та дотримується правил переходу вулиці. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.			
50.	Повністю одягається, зав'язує шнурки та застібає всі застібки. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ			
51.	Застеляє ліжко на прохання.			
52.	Називає день тижня при запитуванні.			
53.	Застібає паси безпеки в машині. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.			
54.	Може точно визначити значення 1, 5, 10 і 25 копійок.			
55.	Користується простими інструментами.			
56.	Може визначити, де права та ліва сторони.			
57.	Самостійно сервірує стіл, коли його про це попросять.			
58.	Самостійно підмітає, протирає шваброю чи акуратно миє підлогу на прохання.			
59.	Знає куди необхідно подзвонити у випадку надзвичайної ситуації. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.			
60.	Може замовити собі їжу в кафе. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.			
61.	Завжди знає теперішню дату.			
62.	Переодягається відповідно до зміни погоди.			
63.	Уникає людей з заразними (інфекційними) захворюваннями без нагадування.			
64.	Знає різноманітні проміжки часу (без п'яти, четверть, половина тощо).			
65.	Миє голову без нагадування. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ			
66.	Уміє користуватися плитою або мікрохвильовою піччю.			
67.	Використовує за призначенням миючі засоби.			
68.	Може правильно порахувати решту (здачу).			
69.	Може самостійно, без сторонньої допомоги, здійснювати різноманітні дзвінки (міські, міжміські тощо). МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н			
70.	Слідкує за своїми нігтями без нагадування. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ			
71.	Готує їжу самостійно.			
72.	Уміє користуватися таксофоном. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н			
73.	Прибирає свою кімнату на прохання.			
74.	«Збирає» гроші на грандіозну покупку.			
75.	Слідкує за своїм здоров'ям.			
76.	Витрачає зароблені гроші на регулярні потреби.			

№	Запитання для оцінювання	Особисті навички	Домашні навички	Громадські навички
77.	Самостійно застеляє постіль та замінює білизну. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ			
78.	Прибирає свою кімнату без нагадування.			
79.	Своєчасно ремонтує та підтримує у функціонуючому стані речі домашнього вжитку.			
80.	Може пришити гудзики, кнопки та гачок, коли її про це попросять.			
81.	Планує витрати на тиждень.			
82.	Самостійно керує своїм бюджетом.			
83.	Готує собі обіди завчасно та самостійно.			
84.	Приходить на роботу вчасно.			
85.	Слідкує за своїм одягом самостійно. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ			
86.	Завчасно попереджує керівника про можливе запізнення на роботу.			
87.	Вчасно попереджує керівника про відсутність на роботі через хворобу.			
88.	Планує свій бюджет на місяць.			
89.	Підшиває свій одяг самостійно, без нагадування.			
90.	Завжди вчасно повертається з обідньої перерви на роботу .			
91.	Може працювати повний робочий день. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ			
92.	Завжди перевіряє свої витрати і відповідально тратить гроші.			
93.	Отримана сума балів			
	Максимальна сума балів	72	20	34

**ШКАЛА СОЦІАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ:
МІЖОСОБИСТІСНІ ЗВ'ЯЗКИ, ГРА ТА ВІЛЬНИЙ ЧАС, ВМІННЯ НАСЛІДУВАТИ**

№	Запитання для оцінювання	Міжособистісні контакти	Гра / вільний час	Соціальні норми
1.	Дивиться на обличчя вихователя.			
2.	Відповідає на голос вихователя чи іншої людини.			
3.	Відрізняє вихователя від інших людей.			
4.	Виявляє зацікавленість новими речами та людьми.			
5.	Виражає дві або більше емоції (наприклад, задоволення, сум, страх, невдоволення).			
6.	Передбачає, коли вихователь візьме його на руки.			
7.	Виявляє прихильність до знайомих людей.			
8.	Виявляє зацікавленість іншими дітьми, які не є братами чи сестрами			
9.	Тягнеться до знайомої людини.			
10.	Грається іграшкою на самоті та з іншими.			
11.	Грає в дуже прості інтерактивні ігри з іншими.			

№	Запитання для оцінювання	Міжособистісні контакти	Гра / вільний час	Соціальні норми
12.	Використовує предмети хатнього вжитку для ігор.			
13.	Виявляє інтерес до діяльності інших.			
14.	Імітує прості рухи дорослих, такі як хлопання у долоні, махання рукою при прощанні у відповідь за зразком.			
15.	Сміється чи посміхається відповідно на позитивне твердження.			
16.	Звертається щонайменше до двох знайомих людей за ім'ям.			
17.	Виявляє бажання зробити приємне вихователю.			
18.	Бере участь хоча б в одній грі або діяльності з іншими.			
19.	Імітує достатньо складне завдання, яке було зроблено кимсь декілька годин тому.			
20.	Імітує фрази дорослих, почуті раніше.			
21.	Займається складною активністю зроби-повір сама та з іншими.			
22.	Надає перевагу певним друзям порівняно з іншими.			
23.	Говорить «будь ласка», коли просить про щось.			
24.	Фіксує свої почуття щастя, суму, страху та гніву.			
25.	Визначає людей за іншими, крім імені, характеристиками при запитуванні.			
26.	Ділиться іграшками та іншими речами без прохання.			
27.	Називає одну або більше улюблених телевізійних програм при запитуванні, зазначає, по яких днях та каналу їх показують. МОЖНОЦІНИТИ ЯК Н.			
28.	Дотримується правил в простій грі без нагадування.			
29.	Має друга будь-якої статі, котрому надає перевагу.			
30.	Дотримується правил школи або іншого закладу.			
31.	Реагує висловлюваннями та позитивно на щастя інших.			
32.	Вибачається за ненавмисні помилки.			
33.	Має групу друзів.			
34.	Дотримується правил громади.			
35.	Грає у більше ніж одну настільну гру, яка вимагає вміння та прийняття рішень.			
36.	Не розмовляє з повним ротом.			
37.	Має найкращого друга своєї статі.			
38.	Правильно відповідає, коли її знайомлять з іншими Адекватно поводить в ситуації знайомства.			

№	Запитання для оцінювання	Міжособистісні контакти	Гра / вільний час	Соціальні норми
39.	За власною ініціативою робить або купує маленькі подарунки вихователю або членам сім'ї на свята.			
40.	Зберігає секрети або конфіденційну інформацію більше одного дня.			
41.	Повертає позичені іграшки, речі або гроші своїм рідним або повертає взяті книжки в бібліотеку.			
42.	Уміє закінчити розмову, бесіду.			
43.	Притримується часових рамок, встановлених дорослим			
44.	Утримується від нетактовних запитань.			
45.	Контролює емоції гніву або образи у випадку відмови.			
46.	Зберігає секрети або конфіденційну інформацію скільки необхідно.			
47.	Притримується правил етикету за столом без нагадування.			
48.	Дивиться телевизор або слухає радіо з теми яка цікавить.			
49.	У супроводі дорослого відвідує з друзями шкільні вечірні заходи.			
50.	Перед тим, як прийняти рішення самостійно, оцінює його наслідки (результат).			
51.	Вибачається за помилки або проступки при зауваженні, засудженні.			
52.	Пам'ятає знаменні дати членів сім'ї та близьких друзів.			
53.	Починає розмову на теми, які цікавлять співбесідника.			
54.	Має хобі.			
55.	Повертає позичені гроші.			
56.	Реагує на натяки чи непрямі сигнали в бесіді			
57.	Бере участь у позашкільних спортивних секціях.			
58.	Дивиться телевизор або слухає радіо для практичної інформації.			
59.	Планує свій робочий день.			
60.	Дивиться пізнавальні телепрограми.			
61.	Відвідує з друзями шкільні вечірні заходи без нагляду дорослого.			
62.	Відвідує з друзями позашкільні вечірні заходи без нагляду дорослого.			
63.	Відвідує молодіжні організації, клуби, кружки.			
64.	Відвідує з особою протилежної статі вечори, дискотеки.			
65.	Ходить на подвійні чи потрійні побачення.			
66.	Ходить на ювілейні свята.			
67.	Отримана сума балів			
	Максимальна сума балів	56	40	36

**ШКАЛА МОТОРНИХ ВМІНЬ:
ЗАГАЛЬНА МОТОРИКА, ТОНКА МОТОРИКА**

№	Запитання для оцінювання	Загальна моторика	Тонка моторика
1.	Тримає голову прямо хоча б 15 секунд без допомоги, знаходячись у вертикальному положенні на руках вихователя.		
2.	Сидить з підтримкою хоча б 1 хвилину.		
3.	Піднімає з будь-якого положення предмети руками.		
4.	Перекладає предмет з однієї руки в іншу.		
5.	Піднімає пальцями предмети.		
6.	Піднімається самостійно в сидяче положення і тримається без підтримки хоча б 2 хвилини		
7.	Повзає по підлозі, не торкаючись животом підлоги.		
8.	Відкриває двері, які можна відкрити поштовхом або просто потягнувши.		
9.	Катає м'яча в сидячому положенні.		
10.	Ходіння — основний засіб пересування.		
11.	Залізає на ліжко та дорослий стілець і злізає з них.		
12.	Залізає на низькі речі.		
13.	Робить позначки олівцем або крейдою на відповідній поверхні.		
14.	Піднімається сходами, ставлячи обидві ноги на кожную сходинку.		
15.	Спускається сходами, ставлячи обидві ноги на кожную сходинку.		
16.	Легко бігає, міняючи швидкість та напрямок.		
17.	Відкриває двері, тягнучи або повертаючи ручку.		
18.	Перестрибує через невеликі предмети.		
19.	Може закрутити та відкрутити кришку банки.		
20.	Може проїхати на триколісному велосипеді хоча б два метри МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК Н.		
21.	Стрибає хоча б раз на одній нозі, тримаючись за іншу людину або стійкий предмет, не падає.		
22.	Будує тривимірні структури за допомогою щонайменше 5 кубиків.		
23.	Розкриває та закриває ножиці однією рукою.		
24.	Іде сходами, міняючи ноги без допомоги		
25.	Залізає на високі речі.		
26.	Розрізає шматок паперу ножицями упоперек.		
27.	Стрибає на одній нозі хоча б три рази, не втрачаючи рівновагу. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ		
28.	Складає пазли що містить щонайменше 6 частин. НЕ ОЦІНЮВАТИ В 1 БАЛ		
29.	Малює олівцем чи крейдою більше одного предмета, які можна упізнати		
30.	Розрізає папір ножицями уздовж лінії.		
31.	Використовує гумку не розриваючи при цьому папір.		

№	Запитання для оцінювання	Загальна моторика	Тонка моторика
32.	Стрибає на одній нозі з легкістю. НЕ ОЦІНЮВАТИ ВІ БАЛ		
33.	Відмикає ключами замки.		
34.	Вирізає ножицями складні фігури .		
35.	Може зловити м'яча з відстані 3 метрів, навіть якщо для цього треба змінити положення		
36.	Катається на велосипеді без допоміжних коліс, не падає. МОЖНА ОЦІНИТИ ЯК «Н»		
37.	Отримана сума балів		
	Максимальна сума балів	40	32

Таблиця 2

Трактовка показників адаптивної поведінки згідно зі шкалою Vineland

Адаптивна поведінка		Нозологія за МКБ-10	
Рівень розвитку функції	Стандартні Т-бали	Порівняння з інтелектуальним розвитком (IQ)	
Високий	131–160	Норма	
Вище середнього	115–130		
Достатній	85–115		
Пограничний	70–84	Пограничний стан	
Недостатній	50–69	Олігофреноподібний дефект	Інтелектуальний дефект іншого генезу
		F70	Інтелектуальна недостатність
Низький	20–49	F 71	Деменція
	До 20	F 72,	

Клінічна класифікація туберкульозу

ТИП ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПРОЦЕСУ:

1. Вперше діагностований туберкульоз — ВДТБ (дата діагностування)
2. Рецидив туберкульозу — РТБ (дата діагностування)
3. Хронічний туберкульоз — ХТБ (дата діагностування)

КЛІНІЧНІ ФОРМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ:

(шифри МКХ 10 перегляду)

A15.-A16.- Туберкульоз легень (ТБЛ) (із факультативним зазначенням форми ураження):

- A15.-A16.- Первинний туберкульозний комплекс
- A19.- Дисемінований туберкульоз легень
- A15.-A16.- Вогнищевий туберкульоз легень
- A15.-A16.- Інфільтративний туберкульоз легень
- A15.-A16.- Казеозна пневмонія
- A15.-A16.- Туберкульома легень
- A15.-A16.- Фіброзно-кавернозний туберкульоз легень
- A15.-A16.- Циротичний туберкульоз легень
- A15.-A16.-/J65 Туберкульоз легень, поєднаний з професійними пиловими захворюваннями легень (коніотуберкульоз)

A15.-A18.- Позалегеневий туберкульоз (ПТБ) (із зазначенням локалізації):

- A15.-A16.- Туберкульоз бронхів, трахеї, гортані та інших верхніх дихальних шляхів
- A15.-A16.- Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів
- A15.-A16.- Туберкульозний плеврит (в т.ч. емпієма)
- A17 Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок
- A18.0 Туберкульоз кісток та суглобів
- A18.1 Туберкульоз сечово-статевої системи
- A18.2 Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів
- A18.3 Туберкульоз кишок, очеревини та брижових лімфатичних вузлів
- A18.4 Туберкульоз шкіри та підшкірної клітковини
- A18.5 Туберкульоз ока
- A18.6 Туберкульоз вуха
- A18.7 Туберкульоз надниркових залоз
- A18.8 Туберкульоз інших уточнених органів і систем
- A19 Міліарний туберкульоз (МТБ)
- A18 Туберкульоз невстановленої локалізації

Примітка. До **туберкульозу органів дихання (ТОД), або туберкульозу дихальної чи респіраторної системи**, відносять туберкульоз: носа, приноскових пазух, гортані, трахеї, бронхів, легень, грудної порожнини (плеври, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів).

ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПРОЦЕСУ:

Локалізація ураження

Локалізацію ураження в легенях наводять за номером (назвою) сегментів, назвою часток легені; а в інших органах і системах — за анатомічною назвою місця ураження.

Наявність деструкції

(Дестр+) наявна деструкція;

(Дестр-) немає деструкції.

Факультативно слід зазначити фазу туберкульозного процесу:

– інфільтрація, розпад (відповідає Дестр+), обсіменіння;

– розсмоктування, ущільнення, рубцювання, звапнення (кальцинація).

Етіологічне підтвердження діагнозу туберкульозу

(МБТ+) підтверджений за результатами бактеріологічного дослідження (шифр А15), у такому випадку уточнити:

(М+) позитивний результат дослідження мазка на кислотостійкі бактерії (КСП);

(К0) культуральне дослідження не проводили;

(К-) негативний результат культурального дослідження;

(К+) позитивний результат культурального дослідження; у такому випадку уточнити:

(Резист0) резистентність МБТ до препаратів I ряду не досліджували;

(Резист-) резистентності МБТ до препаратів I ряду не встановили;

(Резист+) (аббревіатура протитуберкульозних препаратів I ряду) встановили резистентність МБТ до препаратів I ряду (в дужках навести перелік усіх препаратів I ряду, до яких встановили резистентність);

(РезистII0) резистентності МБТ до препаратів II ряду не досліджували;

(РезистII-) резистентності МБТ до препаратів II ряду не встановили;

(РезистII+) (аббревіатура протитуберкульозних препаратів II ряду) встановили резистентність МБТ до препаратів II ряду (в дужках навести перелік усіх препаратів II ряду, до яких встановили резистентність).

Примітка. У разі наявності ТБ невстановленої локалізації і (МБТ+) слід наводити вид біологічного матеріалу, котрий досліджували, наприклад, харкотиння (МБТ+), сеча (МБТ+).

(МБТ-) не підтверджений за результатами бактеріологічного дослідження (шифр А16), у такому випадку уточнити:

(М0) мазок не досліджували;

(М-) негативний результат дослідження мазка на кислотостійкі палички (КСП);

(К0) культуральне дослідження не проводили;

(К-) негативний результат культурального дослідження.

(ГІСТО) гістологічне дослідження не проводили;

(ГІСТ-) не підтверджений за результатами гістологічного дослідження (шифр А16);

(ГІСТ+) підтверджений за результатами гістологічного дослідження (шифр А15).

УСКЛАДНЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ:

Ускладнення туберкульозу легень (ТБЛ): кровохаркання, легенева кровотеча, спонтанний пневмоторакс, легенева недостатність, хронічне легеневе серце, ателектаз, амліодоз тощо.

Ускладнення позалегеневого туберкульозу (ПТБ): стеноз бронха, емпієма плеври, норія (бронхіальна, торакальна), ниркова (наднирникова) недостатність, безпліддя, спайка, анкілоз, амілоїдоз тощо.

КЛІНІЧНА ТА ДИСПАНСЕРНА КАТЕГОРІЯ ОБЛІКУ ХВОРОГО:

Визначення випадку туберкульозу.

Новий випадок (вперше виявлений) — хворий на вперше діагностований туберкульоз, який ніколи не лікувався протитуберкульозними препаратами або лікувався менше 1 місяця.

Рецидив може бути зареєстрований у хворого, який успішно закінчив повний курс антимікобактеріальної терапії та вважався вилікованим, або закінчив основний курс лікування з результатом «лікування завершено» і у нього повторно виявляється активний туберкульозний процес. Рецидив туберкульозу може бути з (МБТ+) і з (МБТ–), з (ГІСТ+) і з (ГІСТ–), в тому числі: ПСЛ (після стандартного лікування).

Лікування після перерви вважається у пацієнта, який почав знову лікування після перерви більшої, ніж 2 місяці, незалежно від того, чи залишився мазок позитивним, чи дослідження мокротиння дало негативний результат.

Невдача лікування реєструється у хворого, у якого зберігається або з'являється бактеріовиділення (за мазком або за посівом) на 5 місяці або в пізніші терміни лікування.

Переведений — це хворий, який переведений з іншої адміністративної території або з іншого відомства та зареєстрований для продовження лікування.

Інший (вказати) — це хворий на туберкульоз, який почав антимікобактеріальну терапію, але не відповідає критеріям для інших типів пацієнтів. Наприклад, тяжко хворому (наприклад з кровохарканням), без бактеріоскопічних досліджень чи рентгенографії грудної порожнини лікар призначає специфічну антимікобактеріальну терапію «ex juvantibus», оскільки не виключена наявність активного туберкульозу.

Хронічні випадки — це хворі, які є позитивними за мазком або культуральним дослідженням в кінці курсу повторного лікування, приблизно через 2 роки неефективного лікування.

Клінічна та диспансерна категорія обліку хворого.

До 1-ї категорії відносяться **нові випадки**: хворі на вперше діагностований туберкульоз різних локалізацій з бактеріовиділенням (ВДТБ МБТ+), а також хворі з іншими (тяжкими та розповсюдженими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ–): міліарним, дисемінованим туберкульозом, менінгітом, казеозною пневмонією, плевритом (з тяжким перебігом), туберкульозним перикардитом, перитонітом, туберкульозом кишок, туберкульозом хребта з неврологічними ускладненнями, урогенітальним туберкульозом.

Під **розповсюдженою формою** слід розуміти поширення процесу на 2 і більше сегменти легень чи 2 і більше органи. До **тяжких процесів** туберкульозу (у разі відсутності бактеріовиділення) слід віднести такий перебіг, коли є виражена туберкульозна інтоксикація, яка супроводиться фебрильною температурою тіла, визначаються деструкції в легенях, є загроза для життя хворого.

До 2-ї категорії відносяться будь-які випадки легеневого і позалегеневого туберкульозу, що реєструють для **повторного лікування** (хворих лікували раніше більше 1 місяця): **рецидив** туберкульозу різної локалізації з бактеріовиділенням (РТБ МБТ+) та без бактеріовиділення (РТБ МБТ–); **лікування після перерви** з бактеріовиділенням (ВДТБ ЛПП МБТ+) та без бактеріовиділення (ВДТБ ЛПП МБТ–), **невдача лікування, інший**.

До 3-ї категорії відносяться хворі з **новими випадками** (вперше діагностованим туберкульозом) без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ–), з обмеженим процесом у легенях (з ураженням не більше 2 сегментів) та позалегеневим туберкульозом, який не віднесено до 1-ї категорії; а також **діти з туберкульозною інтоксикацією (ТІ)** та **туберкульозом внутрішньогрудних лімфатичних вузлів** або **первинним туберкульозним комплексом** у фазі

кальцинації у разі збереженої активності процесу. При статистичному обліку дані про дітей з туберкульозною інтоксикацією заносяться до рубрики «туберкульоз не встановленої локалізації».

До 4-ї категорії відносяться хворі з **хронічним** туберкульозом різної локалізації з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення.

До 5-ї категорії відносять осіб із залишковими змінами після вилікування від туберкульозу, а також віднесених до групи ризику захворювання на туберкульоз або його рецидив.

Група 5.1. Відносяться особи із **залишковими змінами** після вилікування туберкульозу (ЗЗТБ) різної локалізації.

Група 5.2. Відносяться особи: **контактні** з хворими на туберкульоз, що виділяють МБТ, а також із хворими туберкульозом тваринами; з латентною туберкульозною інфекцією (віраж туберкульозної проби Манту з 2 ТО, гіперергічні реакції на туберкулін), що встановлена в медичних та соціальних групах ризику; діти молодшого віку, що контактують із хворими на активний туберкульоз, які не виділяють МБТ; діти, батьки яких контактують із тваринами, інфікованими туберкульозом.

Група 5.3. Відносяться дорослі особи з **туберкульозними змінами в легенях та інших органах із невизначеною активністю процесу**.

Група 5.4. Відносяться: діти та підлітки, що **інфіковані туберкульозом**, а також **із груп ризику** (віраж туберкулінових проб, гіперергічна реакція на туберкулін, наростання туберкулінової чутливості на 6 мм за рік, а також діти із хронічними соматичними захворюваннями); діти, що не були щеплені БЦЖ у період новонародженості; діти з післявакцинальними ускладненнями БЦЖ.

Група 5.5. Відносяться: **діти і підлітки, у яких необхідно уточнити етіологію чутливості до туберкуліну** (післявакцинальна або інфекційна алергія) або характер змін у легенях та інших органах з метою диференціальної діагностики; діти і підлітки з туберкульозними змінами в органах дихання невизначеної активності.

НАСЛІДКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ (В90):

Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу легень: фіброзні, фіброзно-вогнищеві, бульозно-дистрофічні, кальцинати в легенях і лімфатичних вузлах, плевропневмосклероз, цироз, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції) тощо.

Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу позалегенової локалізації: рубцеві зміни в різних органах та їх наслідки, звапнення, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції).

Обстеження пацієнтів з ко-інфекцією вірусного гепатиту С і ВІЛ-інфекції

	Дослідження	Первинне обстеження	Перед початком лікування
Маркери ВГС-інфекції	Анти-ВГС	x	
	РНК ВГС (якісно)	x	
	РНК ВГС (кількісно)		x
	Генотип ВГС		x
Визначення ступеня ураження печінки	АлАТ, АсАТ, ГГТП, лужна фосфатаза, білірубін, альбумін, тимолова проба, протромбновий індекс	x	x
	УЗД печінки	x	x (за показаннями)
	Гістологічне дослідження або неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки		x (за можливості)
ВІЛ-інфекція	Кількість CD4-лімфоцитів		x
	ВН РНК ВІЛ		x
	Схема АРТ		x
Супутні захворювання і стани	Анти-НВс _{ор} , НВsAg;	x	
	Діагностика туберкульозу	x	
	Діагностика ІПСШ	x	
	Рівень ТТГ		x
	Аутоантитіла (АТТГ, АТПО, ANA, ASMA, анти-LKM-1)		x
	Сечовина крові	x	x
	Креатинін крові (кліренс креатиніну)	x	x
	Амілаза крові	x	x
	Глюкоза крові	x	x
	Залізо сироватки крові		x
	Оцінка вживання алкоголю	x	
	Оцінка вживання наркотиків	x	
	Тест на вагітність		x
	ЕКГ (за наявності захворювань серця)		x
	Консультація психіатра за наявності в анамнезі психічних розладів		x
	Загальний аналіз сечі	x	x

Система оцінки активності запалення та фіброзу печінки за шкалою METAVIR

Показники активності (A)		Лобулярне запалення		
		Відсутнє 0	Помірне 1	Тяжке 2
Часточкові сходінкоподібні некрози	Відсутні 0	A 0	A 1	A 2
	Мінімальні 1	A 1	A 1	A 2
	Помірні 2	A 2	A 2	A 3
	Тяжкі 3	A 3	A 3	A 3
Показники фіброзу (F)	Гістоморфологічні зміни			
F 0	Відсутність портального фіброзу			
F 1	Незначний портальний фіброз без септ (відсутні порушення цитоархітектоніки печінкових часточок)			
F 2	Помірний портальний фіброз з окремими септами (поодинокі порушення цитоархітектоніки печінкових часточок)			
F 3	Значний портальний фіброз, багато септ, але без ознак цирозу			
F 4	Цироз			

Відповідно до шкали METAVIR:

Оцінка активності гепатиту:

A 0 = відсутня гістологічна активність

A 1 = мінімальна активність

A 2 = помірна активність

A 3 = значна активність

Стадії фіброзу печінки:

F 0 = фіброз відсутній

F 1 = портальний фіброз без септ (мінімальний)

F 2 = портальний фіброз із рідкими септами (помірний)

F 3 = численні септи без цирозу (значний)

F 4 = цироз (із градацією його активності)

Довідкове видання

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА
«МЕДИЧНА ДОПОМОГА ДІТЯМ,
ХВОРИМ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ»**

Підписано до друку 25.06.2013. Формат 60x84/8.

Папір офсетний. Друк офсетний.

Тираж 1500 прим.

Умов. друк. арк. 24,18.

Видавництво «К.І.С.»

04080 Київ–80, а/с 1, тел. (044) 462 52 69,

www.kis.kiev.ua

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів
видавничої справи ДК, №677 від 19.11.2001 р.