

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я  
МОЗ УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ  
НАДЗВИЧАЙНА ІНІЦІАТИВА ПРЕЗИДЕНТА США З НАДАННЯ  
ДОПОМОГИ У БОРОТЬБІ З ВІЛ/СНІД (PEPFAR)  
БЮРО ВООЗ В УКРАЇНІ  
ОБ'ЄДНАНА ПРОГРАМА ООН З ВІЛ/СНІД  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
АЛЬЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я  
БЛАГОДІЙНА ОРГАНІЗАЦІЯ «100% ЖИТТЯ»

**ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОПОРТУНІСТИЧНИХ  
ІНФЕКЦІЙ І СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЛЮДЕЙ, ЯКІ ЖИВУТЬ З ВІЛ**

Клінічна настанова, заснована на доказах

**Склад Міжвідомчої робочої групи із розробки медико-технологічної документації (клінічна настанова, стандарт медичної допомоги) з питань профілактики, діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх захворювань у людей, які живуть з ВІЛ**

Олексій ДАНИЛЕНКО	директор Департаменту громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, голова Міжвідомчої робочої групи
Лариса ГЕТЬМАН	завідувач відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови Міжвідомчої робочої групи
Поліна ПРИТУЛЯК	головний фахівець відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», секретар Міжвідомчої робочої групи
Віталій АНДРЕС	спеціаліст з лікування ВІЛ Центрів з контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США (за згодою)
Світлана АНТОНЯК	науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та ВІЛ/СНІДу державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Сергій АНТОНЯК	науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та ВІЛ/СНІДу державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України»
Маріанна АЗАРСКОВА	радник з питань лабораторної діагностики Центрів з контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США (за згодою)
Валентина БОЙКО	доцент кафедри інфекційних захворювань, лікар-інфекціоніст Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Ольга БУРГАЙ	менеджер проекту «Розширення доступу до послуг з лікування ВІЛ» Міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я» (за згодою)
Алла ВОЛОХА	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, професор
Олена ГУЛЕВИЧ	лікар-інфекціоніст амбулаторно-поліклінічного відділення, сектору ВІЛ/ВГ комунального некомерційного підприємства «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної ради (за згодою)
Еліна ДАКАЄВА	лікар-інфекціоніст комунального підприємства «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради (за згодою)

Оксана ДАНИЛЕНКО	лікар-інфекціоніст, радник з клінічних питань представництва в Україні міжнародного центру освіти та підготовки у сфері охорони здоров'я університету штату Вашингтон (I-TECH в Україні) (за згодою)
Іван ДОАН	спеціаліст із громадсько здоров'я та профілактики ВІЛ Центрів з контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США (за згодою)
Владислав ДЕНИСЕНКО	старший фахівець відділу адвокації Благодійної організації «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІД» (за згодою)
Олександр ЗАКА	начальник відділу з питань профілактики інфекційних захворювань та імунопрофілактики Департаменту громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України
Олена КОЛОМІЙЧУК	старший фахівець відділу адвокації Благодійної організації «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІД» (за згодою)
Ольга КЛИМОВА	лікар-інфекціоніст відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Людмила КОЛОМІЙЧУК	завідувач відділенням СНІДу державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Дмитро МИРОШНИЧЕНКО	національний спеціаліст з тестування на ВІЛ представництва ВООЗ в Україні (за згодою)
Ірина РАУС	лікар-інфекціоніст комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №5» (за згодою)
Олена НЕСТОЦЬКА	головний спеціаліст відділу з питань профілактики інфекційних захворювань та імунопрофілактики Департаменту громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України
Ігор СЕМЕНЕНКО	національний спеціаліст з питань ВІЛ та гепатитів представництва ВООЗ в Україні (за згодою)
Тетяна СТАРИЧЕНКО	консультант з лікування ВІЛ представництва ВООЗ в Україні (за згодою)
Оксана СОЛДАТЕНКОВА	завідувач Центру інфекційних хвороб «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД» Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України
Тетяна СУПРУНЕНКО	лікар-інфекціоніст відділення СНІДу державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою)

Олена САМСОНОВА	лікар-інфекціоніст відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Ірина ТЕСЛЕНОК	завідувач відокремленого структурного підрозділу «Центр протидії ВІЛ/СНІДу та гепатитів» комунального некомерційного підприємства «Чернігівська обласна лікарня» (за згодою)
Алла ТРОЦЕНКО	лікар-інфекціоніст відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Яна ШЕРЕМЕТА	провідний фахівець відділу управління проектом Глобального фонду Благодійної організації «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІД» (за згодою)

## Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Оксана ГУЛЕНКО

начальник відділу стандартизації медичної допомоги  
Департаменту оцінки медичних технологій  
державного підприємства «Державний експертний  
центр Міністерства охорони здоров'я України»

Олена ШИЛКІНА

заступник начальника відділу стандартизації медичної  
допомоги Департаменту оцінки медичних технологій  
державного підприємства «Державний експертний  
центр Міністерства охорони здоров'я України»

## Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



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



## Рецензенти

Олександр ДУДА

завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Національного університету охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор

Вікторія ЗАДОРЖНА

директор державної установи «Інститут епідеміології  
та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського  
Національної академії медичних наук України»,  
чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2026 рік**

## Передмова

Проблема ВІЛ-інфекції вже багато років є актуальною для світової спільноти. Масштаби поширення вірусу імунодефіциту людини набули глобального характеру і постають реальною загрозою соціально-економічному розвитку більшості країн світу. ВІЛ-інфекція досі посідає провідне місце серед проблем охорони здоров'я багатьох країн світу. Принципові відмінності цієї інфекції зумовлені надзвичайною структурою епідемічного процесу і багатофакторністю його розвитку. Незважаючи на інтенсивне розширення надання антиретровірусної терапії в Україні, проблема опортуністичних інфекцій залишається актуальною.

Більшість тяжких опортуністичних інфекцій діагностують при пізньому виявленні ВІЛ-інфекції, за відсутності систематичного диспансерного спостереження за ВІЛ-інфікованим пацієнтом або при недостатньому охопленні належною медичною допомогою і підтримкою. Оскільки СНІД є загрозливим для життя станом, кожен лікар, який займається лікуванням людей з ВІЛ-інфекцією, повинен вміти діагностувати і лікувати опортуністичні інфекції.

Для надання якісної та ефективної медичної допомоги і створення належних стандартів медичної допомоги використовують клінічні настанови як джерело даних доказової медицини.

Клінічна настанова – це документ, який містить систематизовані положення щодо медичної допомоги при певній нозології чи певному клінічному питанні. Клінічну настанову розробляють із дотриманням конкретної методології, а головною її метою є надання максимальної допомоги у прийнятті рішення лікарем та пацієнтом у певних клінічних ситуаціях. В основу створення настанови покладено дані, що відповідають критеріям доказової медицини.

В Україні створення клінічних настанов відбувається шляхом адаптації вже наявних клінічних настанов, розроблених на засадах доказової медицини відомими світовими центрами.

За основу даної клінічної настанови обрано рекомендації «Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV, 2023» («Рекомендації з профілактики і лікування опортуністичних інфекцій у дорослих та підлітків з ВІЛ, 2023 року»), які значною мірою відповідають специфіці медичної допомоги в нашій країні. Механізм адаптації клінічної настанови передбачає внесення у переклад оригінального тексту коментарів робочої групи, в яких зазначено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови у реальних умовах нашої національної системи охорони здоров'я, доступність впровадження медичних заходів, наявність зареєстрованих в Україні лікарських засобів, наведених у клінічній настанові, відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Водночас слід зазначити, що відповідно до статті 44<sup>1</sup> Основ законодавства України про охорону здоров'я призначення та/або застосування у медичній практиці лікарських засобів, не зареєстрованих в Україні, або зареєстрованих лікарських засобів за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування чи короткій характеристиці лікарського засобу, та/або лікарських засобів, не внесених до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, можливе лише за умови отримання інформованої згоди пацієнта на медичне втручання.

Дану адаптовану клінічну настанову, що складається з рекомендацій із врахуванням найкращих медичних практик, заснованих на доказах ефективності, не слід розцінювати як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна вважати посібником, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення при виборі конкретної клінічної процедури або плану лікування має приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливості проведення діагностики і лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

На основі клінічної настанови «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх захворювань у людей, які живуть з ВІЛ» робочою групою розроблено стандарт медичної допомоги.

## ЗМІСТ

Передмова.....	6
Перелік умовних позначень та скорочень.....	9
Вступ.....	13
Головні зміни, внесені до настанови.....	22
Пневмоцистна пневмонія.....	23
Токсоплазмозний енцефаліт.....	47
Криптоспоридіоз.....	67
Мікроспоридіоз.....	76
Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу.....	83
Дисемінована інфекція, збудником якої є комплекс бактерій <i>Mycobacterium avium</i> .....	135
Бактеріальні респіраторні захворювання.....	149
Бактеріальні кишкові інфекції.....	174
Бартонельоз.....	190
Сифіліс.....	196
Кандидоз з ураженням шкіри та слизових оболонок.....	214
Криптококоз.....	223
Гістоплазмоз.....	242
Кокцидіоїдомікоз.....	252
Аспергільоз.....	263
Цитомегаловірусна інфекція.....	267
Захворювання, збудником якого є вірус простого герпесу.....	288
Захворювання, збудником яких є вірус varicella–zoster.....	298
Захворювання, збудником яких є вірус герпесу людини 8-го типу.....	311
Захворювання, збудником яких є вірус папіломи людини.....	326
Вірусний гепатит В.....	354
Вірусний гепатит С.....	382
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія/ інфекція, збудником якої є JC-вірус.....	403
Малярія.....	418
Таларомікоз.....	430
Лейшманіоз.....	444
Хвороба Шагаса.....	458
Цистоізоспороз (Ізоспороз).....	469
Клінічні підходи щодо лікування та профілактики трох у людей з ослабленим імунітетом.....	477

Додаток.....	491
Таблиця 1. Профілактика для запобігання першому епізоду захворювання, зумовленого опортуністичною інфекцією .....	491
Таблиця 2. Лікування ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій (включає рекомендації з лікування гострих випадків та вторинної профілактики/постійної супресивної/підтримувальної терапії) .....	502
Таблиця 3. Показання для припинення та поновлення профілактики опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків .....	542
Таблиця 4. Значущі фармакокінетичні взаємодії лікарських засобів, які застосовують для лікування або профілактики опортуністичних інфекцій .....	548
Таблиця 5. Поширені або загрозливі для життя побічні реакції, пов'язані з лікарськими засобами, які використовують для профілактики або лікування опортуністичних інфекцій .....	568
Таблиця 6. Рекомендації з дозування лікарських засобів, які використовують для лікування і профілактики опортуністичних інфекцій, за необхідності коригування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю .....	580
Таблиця 7. Короткий огляд доклінічних даних та результатів досліджень на людині щодо застосування лікарських засобів для лікування опортуністичних інфекцій під час вагітності.....	592
Таблиця 8. Рекомендований графік вакцинації для дорослих та підлітків з ВІЛ.....	610



## Перелік умовних позначень та скорочень

<b>AASLD</b>	Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases)
<b>AIN</b>	неоплазія анального проходу (anal intraepithelial neoplasia)
<b>ASC-H</b>	атипові клітини плаского епітелію (atypical squamous cells)
<b>ASC-US</b>	некласифіковані атипові клітини плаского епітелію (atypical squamous cells of uncertain significance)
<b>CDC</b>	Центри з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention)
<b>CIN</b>	інтраепітеліальна неоплазія шийки матки (cervical intraepithelial neoplasia)
<b>CrAg</b>	антиген криптококу
<b>CrCl</b>	кліренс креатиніну
<b>FDA</b>	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration)
<b>HBsAg</b>	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
<b>HBeAg</b>	«е» антиген вірусу гепатиту В
<b>HSIL</b>	плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження важкого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion)
<b>ICC</b>	інвазивний рак шийки матки (invasive cervical cancer)
<b>IDSA</b>	Американське товариство інфекційних захворювань (Infectious Diseases Society of America)
<b>IgA</b>	імуноглобулін класу А
<b>IgG</b>	імуноглобулін класу G
<b>IgM</b>	імуноглобулін класу M
<b>JC-вірус</b>	вірус Джона Каннінгема
<b>LAM</b>	ліпоарабіноманнан
<b>LPA</b>	лінійний зонд-аналіз (line probe assays)
<b>mproх</b>	мавпяча віспа (monkeypox)
<b>OPC</b>	рак ротової порожнини (oropharyngeal cancers)
<b>PSI</b>	індекс тяжкості пневмонії (Pneumonia Severity Index)
<b>RZV</b>	рекомбінантна вакцина проти оперізуючого герпесу
<b>TMP-SMX</b>	триметоприм-сульфаметоксазол
<b>VAIN</b>	вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (vaginal intraepithelial neoplasia)

<b>VIGIV</b>	внутрішньовенна вакцина імуноглобуліну (vaccinia immune globulin intravenous)
<b>VIN</b>	інтраепітеліальна неоплазія зовнішніх статевих органів (vulvar intraepithelial neoplasia)
<b>VZV</b>	вірус varicella–zoster (varicella–zoster virus)
<b>ZVL</b>	жива вакцина проти оперізуючого герпесу
<b>АЛТ</b>	аланінамінотрансфераза
<b>АМБП</b>	антимікобактеріальні препарати
<b>АМБТ</b>	антимікобактеріальна терапія
<b>анти-НВs</b>	антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В
<b>анти-НВс сумарні</b>	антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В
<b>анти-НВе</b>	антитіл до «е» антигену вірусу гепатиту В
<b>АРВП</b>	антиретровірусні препарати
<b>АРТ</b>	антиретровірусна терапія
<b>АСТ</b>	аспартатамінотрансфераза
<b>БХК</b>	біхлороцтова кислота
<b>в/в</b>	внутрішньовенно
<b>в/м</b>	внутрішньом'язово
<b>ВГА</b>	вірус гепатиту А
<b>ВГВ</b>	вірус гепатиту В
<b>ВГС</b>	вірус гепатиту С
<b>ВГD</b>	вірус гепатиту D
<b>ВГЛ-8</b>	вірус герпесу людини 8-го типу
<b>ВПГ-1</b>	вірус простого герпесу 1-го типу
<b>ВПГ-2</b>	вірус простого герпесу 2-го типу
<b>ВПЛ</b>	вірус папіломи людини
<b>ВР</b>	відносний ризик
<b>ВЧТ</b>	внутрішньочерепний тиск
<b>Г6ФД</b>	глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
<b>ГЦК</b>	гепатоцелюлярна карцинома
<b>ДІ</b>	довірчий інтервал
<b>ДКП</b>	доконтактна профілактика
<b>ІІ</b>	інгібітори протеази
<b>ІІЛІ</b>	інгібітори перенесення ланцюга інтегрази
<b>ІСШ</b>	інфекції, що передаються статевим шляхом
<b>ІФА</b>	імуноферментний аналіз
<b>ІХА</b>	імунохроматографічний аналіз

<b>КДІ</b>	інфекція <i>Clostridium difficile</i>
<b>КТ</b>	комп'ютерна томографія
<b>ЛВНІ</b>	люди, які вживають наркотики ін'єкційно
<b>ЛС-ТБ</b>	лікарсько-стійкий туберкульоз
<b>ЛТБІ</b>	латентна туберкульозна інфекція
<b>МАС</b>	комплекс <i>Mycobacterium avium</i>
<b>МІК</b>	мінімальна інгібіторна концентрація
<b>МЛС-ТБ</b>	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю
<b>МНВ</b>	міжнародне нормалізоване відношення
<b>МРТ</b>	магнітно-резонансна томографія
<b>МЦКТ</b>	мінеральна щільність кісткової тканини
<b>НК</b>	нуклеїнові кислоти
<b>НІЗТ</b>	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
<b>ННІЗТ</b>	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
<b>ОІ</b>	опортуністичні інфекції
<b>п/о</b>	перорально
<b>п/ш</b>	підшкірно
<b>ПКВ13</b>	13-валентна пневмококова кон'югована вакцина
<b>ПКП</b>	постконтактна профілактика
<b>ПЛР</b>	полімеразна ланцюгова реакція
<b>ПМЛ</b>	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
<b>ПП</b>	пневноцистна пневмонія
<b>ППВ</b>	пневмококова полісахаридна вакцина
<b>ППЦД</b>	протівірусні препарати прямої дії
<b>рШКФ</b>	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
<b>СВВ</b>	стійка вірусологічна відповідь
<b>СВІС</b>	синдром відновлення імунної системи
<b>СК</b>	саркома Капоші
<b>СМР</b>	спинномозкова рідина
<b>СРБ</b>	С-реактивний білок
<b>СШ</b>	співвідношення шансів
<b>ТБ</b>	туберкульоз
<b>ТВГІ</b>	тест вивільнення гамма інтерферону
<b>ТЕ</b>	токсоплазмозний енцефаліт
<b>ТЕН</b>	токсичний епідермальний некроліз
<b>ТМЧ</b>	тест на медикаментозну чутливість
<b>ТФМ</b>	трансплантація фекальної мікробіоти

<b>ТХК</b>	трихлороцтова кислота
<b>ТШП</b>	туберкулінова шкірна проба
<b>УЗД</b>	ультразвукове дослідження
<b>ХОЗЛ</b>	хронічне обструктивне захворювання легень
<b>ЦМВ</b>	цитомегаловірус
<b>ЦНС</b>	центральна нервова система
<b>ЧСЧ</b>	чоловіки, що практикують секс з чоловіками
<b>ШКТ</b>	шлунково-кишковий тракт
<b>ШЛС-ТБ</b>	туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

## Вступ

Опортуністичні інфекції (ОІ), які у контексті ВІЛ виникають частіше або мають важчий перебіг через пов'язану з ВІЛ імуносупресію (1), були першими клінічними проявами, що свідчили про появу СНІДу. Пневмоцистна пневмонія, токсоплазмозний енцефаліт, цитомегаловірусний ретиніт, криптококовий менінгіт, туберкульоз, дисемінована інфекція, збудником якої є комплекс *Mycobacterium avium*, і пневмококове респіраторне захворювання, а також деякі види раку, як-от саркома Капоші та лімфома центральної нервової системи, були характерними ознаками СНІДу. Зазначені та інші ОІ виникали в середньому через 7–10 років після інфікування ВІЛ (2, 3). До впровадження ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) тривалість життя пацієнтів після початкового прояву СНІДу зазвичай становила лише 1–2 роки.

Починаючи з кінця 1980-х років, використання хіміопрофілактики, вакцинації та кращих стратегій лікування ОІ призвело до покращення якості життя та подовження терміну виживаності серед людей з ВІЛ (5). Ранні антиретровірусні препарати (АРВП) та стратегії лікування додали додаткові переваги (6). Проте впровадження високоефективної комбінованої АРТ у середині 1990-х років призвело до суттєвого зниження показників захворюваності та рівня смертності, пов'язаної з ОІ, у людей з ВІЛ (7–13).

Попри наявність багатьох безпечних, ефективних і простих схем АРТ, широке впровадження яких призвело до відповідного зниження показників захворюваності на ОІ серед населення (11, 14, 15), за підрахунками Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC), понад 13% людей з ВІЛ не знають про наявність в них ВІЛ-інфекції, а 34% американців, поінформованих щодо наявності в них ВІЛ-інфекції, не досягають фактичної вірусологічної супресії (16). Як результат, у США ОІ продовжують спричинювати захворюваність та смертність, які можна було б попередити.

Досягнення та підтримка тривалої вірусологічної супресії в усіх людей з ВІЛ і, таким чином, запобігання або суттєве зниження рівня захворюваності на ВІЛ-асоційовані ОІ залишається складним з трьох основних причин:

- *Не всі випадки ВІЛ-інфекції діагностують, і після встановлення діагнозу багато людей вже зазнають значної імуносупресії.* За підрахунками CDC, у 2019 році серед людей, в яких було діагностовано ВІЛ, близько 20% осіб мали кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (або < 14%) на момент встановлення діагнозу (16).
- *Не всі люди з діагностованою ВІЛ-інфекцією отримують послуги з постійного догляду щодо ВІЛ або АРТ.* За підрахунками CDC, у 2019 році 81% людей із нещодавно діагностованим ВІЛ отримували допомогу протягом одного місяця. Проте лише 58% людей з ВІЛ були належним чином залучені до послуг із постійного догляду (16).
- *Не всі люди віком старше 13 років, які отримують лікування ВІЛ, досягають тривалої вірусологічної супресії.* За підрахунками CDC, у 2019 році лише 68% людей досягли тривалої вірусологічної супресії протягом 6 місяців після діагностики ВІЛ (17). Відсутність належної відповіді на лікування може бути обумовлена недотриманням режиму терапії, несприятливою фармакокінетикою або незрозумілими біологічними факторами (18, 19).

Таким чином, і надалі у деяких людей наявність ОІ свідчатиме про необхідність проведення діагностики ВІЛ-інфекції або про відсутність вірусологічної супресії (17).

Досягнення стійкої вірусологічної супресії сприяє зниженню ризику виникнення більшості ОІ, проте не всіх. Туберкульоз, пневмококова інфекція та дерматомний оперізуючий герпес відносять до інфекційних захворювань, які частіше виявляють у людей з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4. Проте ризик виникнення кожної з цих ОІ змінюється обернено пропорційно кількості клітин CD4 (20–26).

Наявність певних ОІ, зокрема туберкульозу і сифілісу, може призводити до підвищення вірусного навантаження у плазмі крові (27–31), що одночасно прискорює прогресування ВІЛ і підвищує ризик передачі ВІЛ за відсутності вірусологічної супресії на фоні АРТ.

Таким чином, як і раніше, клініцисти мають бути обізнані щодо профілактики та лікування ОІ, пов'язаних з ВІЛ.

### **Історія даної настанови**

У 1989 році «Рекомендації з профілактики пневмонії, збудником якої є *Pneumocystis carinii*, для осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту людини» стали першою настановою з лікування ВІЛ-інфекції, опублікованою урядом США (32). Цю настанову було опубліковано у Щотижневому звіті про захворюваність і смертність (Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR), який на той час був найшвидшим засобом публікації. Після цього у 1993 році було видано настанову з профілактики MAC-захворювання (33). У 1995 році ці рекомендації було розширено і включено розділи з лікування 18 ВІЛ-асоційованих ОІ. У 2004 році до настанови додали інформацію з профілактики ОІ, пов'язаних з ВІЛ. Національні інститути здоров'я (National Institutes of Health, NIH), CDC та Асоціація медицини ВІЛ Американського товариства інфекційних захворювань (HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, HIVMA/IDSA) тепер спільно є спонсорами цих рекомендацій (1, 34, 35), які були опубліковані в рецензованих журналах та/або MMWR у 1997, 1999 та 2002 роках (35–44). З 2009 року настанова керується як «живий документ» в Інтернеті, де кожен розділ щоквартально переглядає комітет із розробки настанови. Оновлення публікують так часто і так швидко, як вважає за потрібне комітет із розробки настанови.

Дані щодо використання цієї настанови свідчать, що документ є цінним довідником для постачальників медичних послуг з ВІЛ. У 2021 році було зафіксовано близько 417 000 переглядів сторінок онлайн-версії настанови і приблизно 19 600 завантажень у форматі PDF.

Усі рекомендації з лікування та профілактики оцінюють за шкалою якості доказових даних; коментарі з діагностики не оцінюють. Така градація дозволяє читачам оцінити відносну важливість кожної рекомендації. Даний документ стосується дорослих і підлітків; рекомендації для дітей з ВІЛ можна знайти в окремих документах на веб-сайті [Clinicalinfo](#).

Дана настанова призначена для клініцистів, інших постачальників медичних послуг, пацієнтів з ВІЛ та директивних органів у США. Рекомендації, що стосуються інших регіонів світу, особливо країн з обмеженими ресурсами, можуть відрізнятися за спектром відповідних ОІ та діагностичними і терапевтичними параметрами, доступними клініцистам.

### **Методика процесу розробки рекомендацій**

Ці рекомендації було підготовлено робочою групою з ОІ під егідою Управління Консультативної ради з досліджень СНІДу (Office of AIDS Research Advisory Council OARAC), уповноваженого Федерального консультативного комітету при Міністерстві охорони здоров'я та соціальних служб США, створеного у 1994 році. Їх відповідні агентства чи організації (тобто NIH, CDC, IDSA) скликають робочі групи клініцистів і вчених, що спеціалізуються на ОІ та мають досвід роботи з конкретними ОІ. Співголови призначають керівника кожної робочої групи.

Робочі групи переглядають у режимі реального часу відповідну літературу, опубліковану з моменту останнього перегляду, проводячи щоквартальний пошук статей, що мають відношення до їхнього розділу. Робочі групи пропонують відповідні зміни до свого розділу. Співголови, HIVMA/IDSA та CDC переглядають кожне запропоноване оновлення рекомендацій та/або градації доказових даних.

Співголови та керівники робочих груп щоквартально проводять телеконференції для обговорення оновлень розділів. Співголови також щороку скликають нараду з членами групи із розроблення рекомендацій щодо профілактики та лікування ОІ у дорослих і підлітків з ВІЛ для проведення перегляду змісту і формату рекомендацій та визначення порядку денного на наступний рік.

Імена та зв'язки всіх співавторів, а також їхні фінансові відомості, наведено у Додатку В: Перелік експертів і фінансові відомості.

### Процес розробки настанови

Тема	Коментар
<b>Мета настанови</b>	Надання рекомендацій для лікарів, які проводять лікування ВІЛ, та інших постачальників медичних послуг з ВІЛ щодо оптимальної профілактики та лікування ОІ, пов'язаних з ВІЛ, для дорослих і підлітків у США.
<b>Члени колегії</b>	До складу групи з розробки рекомендацій із профілактики та лікування ОІ у дорослих і підлітків з ВІЛ ( <i>далі</i> – Група) входять співголови, які представляють NIH, CDC та HIVMA/IDSA, та члени комісії, досвідчені у питаннях надання клінічної допомоги при ВІЛ, лікування інфекційних захворювань та проведення досліджень. Співголів призначають відповідні установи чи організації. Кожну робочу групу очолює член групи, обраний співголовами. Співголови та керівники робочих груп обирають членів комісії з представників уряду, академічної та медичної спільноти відповідно до сфери досвіду учасника. Членів комісії обирають на 4-річний термін з можливістю повторного призначення на додаткові терміни. Потенційні члени Комісії можуть у будь-який час самостійно висунути свою кандидатуру. За потреби проведення специфічної або вузькопрофільної експертизи з певного питання співголови разом з керівниками робочих груп можуть звернутися за порадою до осіб, які володіють подібною кваліфікацією. Перелік поточних членів комісії наведено у Додатку В: Перелік експертів і фінансові відомості.
<b>Розкриття фінансової інформації та врегулювання конфліктів інтересів</b>	Усі члени комісії щорічно подають письмово фінансову звітність, в якій повідомляють про будь-які зв'язки із виробниками лікарських засобів, вакцин, медичних приладів або засобів діагностики, що використовують для лікування ОІ, пов'язаних з ВІЛ. Останнє оновлення цих даних наведено у Додатку В: Перелік експертів і фінансові відомості. Співголови перевіряють кожен зареєстрований випадок наявності потенційних конфліктів інтересів і визначають відповідні дії: дискваліфікація з групи, дискваліфікація чи відкликання від перегляду теми та обговорення або відсутність підстав для дискваліфікації. Конфлікт інтересів визначають як будь-який прямиий фінансовий інтерес, пов'язаний із продуктом, про який йдеться у розділі настанови, до якого член Групи додає вміст. Наявність фінансових інтересів визначають як пряме отримання членом Комісії платежів, винагород, консультацій, гонорарів, працевлаштування, грантів, відшкодування подорожей чи

Тема	Коментар
	проживання або отримання подарунків від організації, яка має комерційну зацікавленість у просуванні продукту. До фінансових інтересів також відносять пряму винагороду за членство у дорадчій комісії, раді з моніторингу безпеки даних або відділі доповідачів. Компенсацію та підтримку, надану університету чи установі члена групи (наприклад, гранти, фінансування досліджень), не вважають фінансовим конфліктом інтересів. Співголови прагнуть переконатися, що 50% або більше членів кожної робочої групи не мають конфлікту інтересів.
<b>Основні користувачі настанови</b>	Провайдери послуг з лікування ВІЛ.
<b>Розробник</b>	Комітет з рекомендацій щодо профілактики та лікування ОІ у дорослих і підлітків з ВІЛ – робоча група Консультативної ради з досліджень СНІДу (OARAC). <i>Див. Додаток В: Перелік експертів і фінансові відомості.</i>
<b>Джерело фінансування</b>	Офіс дослідження СНІДу (OAR), NIH.
<b>Збір доказових даних</b>	Рекомендації у настанові базуються на результатах досліджень, опублікованих у рецензованих журналах. У деяких випадках, особливо коли нова інформація може вплинути на безпеку пацієнтів, неопубліковані дані, представлені на великих конференціях, або інформація, підготовлена FDA чи виробниками (наприклад, попередження для громадськості), можуть використовуватися як привід для перегляду настанови. Члени кожної робочої групи відповідають за визначення відповідних джерел літератури та проведення щоквартального систематичного комплексного огляду цих даних.
<b>Методика узагальнення даних і формулювання рекомендацій</b>	Кожен розділ настанови закріплюється за робочою групою, члени якої мають досвід у даній сфері. Учасники робочої групи узагальнюють наявні дані. Кожна робоча група проводить перегляд і оновлення рекомендацій після оцінювання якості та переконливості наявних і новітніх даних. При розгляді доказових даних враховують тип дослідження (наприклад, серія випадків, проспективна когорта, рандомізоване контрольоване дослідження), якість і відповідність методів, а також кількість учасників та спостережувану ефективність. Нарешті, перед остаточним затвердженням та публікацією усі запропоновані рекомендації і підтверджуючі докази розглядають співголови та експерти з предметних питань CDC і HIVMA/IDSA. OAR розглядає всі запропоновані рекомендації та надає остаточне схвалення.
<b>Градація рекомендацій</b>	Оцінювання рекомендацій проводять відповідно до наведеної нижче «Шкали градації рекомендацій з профілактики та лікування», супроводжуючи, за потреби, пояснювальним текстом, в якому розглядають доказові дані та експертну оцінку робочої групи. Усі запропоновані зміни обговорюють під час телеконференцій та електронною поштою, потім їх оцінюють співголови комісії та переглядають OAR, CDC та HIVMA/IDSA, перш ніж вони будуть схвалені як офіційні рекомендації.



Тема	Коментар
<b>Інші настанови</b>	Дані рекомендації зосереджені на профілактиці та лікуванні ОІ, пов'язаних з ВІЛ, у дорослих і підлітків. В окремій настанові наведено подібні рекомендації для дітей з ВІЛ (вони доступні на веб-сайті Clinicalinfo).
<b>План оновлення</b>	Для перегляду проміжних даних, які можуть потребувати внесення змін до настанови, з періодичністю у 3 місяці проводять телеконференції за участі лідера кожної робочої групи та співголів. Необхідність оновлення може бути обумовлена схваленням нових лікарських засобів, вакцин, медичних пристроїв або засобів діагностики, появою нової інформації щодо показань або дозування, появою нових даних щодо безпеки чи ефективності або виявленням іншої інформації, яка може вплинути на профілактику та лікування ОІ, пов'язаних з ВІЛ.

### Як використовувати інформацію даної настанови

Рекомендації у цьому документі стосуються:

- 1) запобігання впливу умовно-патогенних мікроорганізмів;
- 2) профілактики захворювань;
- 3) припинення первинної профілактики після відновлення імунітету;
- 4) лікування захворювання;
- 5) термінів початку АРТ при гострому перебігу ОІ;
- 6) моніторингу побічних реакцій (включаючи запальний синдром відновлення імунної системи);
- 7) заходів на випадок невдачі терапії;
- 8) профілактики рецидивів захворювання (вторинна профілактика або тривала підтримувальна терапія);
- 9) термінів припинення вторинної профілактики або постійної підтримувальної терапії після відновлення імунітету;
- 10) особливих міркувань під час вагітності.

Рекомендації оцінюють відповідно до критеріїв, наведених у таблиці нижче, супроводжуючи, за потреби, пояснювальним текстом, в якому розглядають доказові дані та експертну оцінку робочої групи. У цій системі літери А, В або С означають переконливість рекомендації щодо профілактичного чи терапевтичного заходу, а римські цифри I, II або III свідчать про якість доказових даних на підтвердження рекомендації. У випадках відсутності даних щодо профілактики або лікування ОІ на основі досліджень, проведених за участі людей з ВІЛ, але наявності даних, отриманих з досліджень серед людей без ВІЛ, які, вірогідно, можливо екстраполювати на пацієнтів з ВІЛ, рекомендацію оцінюють цифрою II або III, але призначають літеру А, В чи С, залежно від переконливості рекомендації.

### Шкала градації рекомендацій з профілактики та лікування

Переконливість рекомендації	Якість доказових даних
<b>А:</b> висока	<b>I:</b> одне або декілька рандомізованих досліджень з перевіреними клінічними та/або лабораторними результатами
<b>В:</b> помірна	<b>II:</b> одне або декілька чітко спланованих нерандомізованих або обсерваційних когортних досліджень з довгостроковими клінічними результатами
<b>С:</b> умовна	<b>III:</b> експертна думка

У кожному розділі наведено таблиці з рекомендаціями щодо профілактики та лікування ОІ, а наприкінці документа, у додатку, – підсумкові таблиці (таблиці 1–7) і рекомендації Консультативного комітету з вакцинації щодо проведення щеплень, адаптовані для дорослих і підлітків з ВІЛ (таблиця 8).

### Літературні джерела

1. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: an overview. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *Clin Infect Dis.* 1995;21 Suppl 1:S12–31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547500>.
2. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature.* 1989;338(6212):251–253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2922052>.
3. Alcibes P, Munoz A, Vlahov D, Friedland GH. Incubation period of human immunodeficiency virus. *Epidemiol Rev.* 1993;15(2):303–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174659>.
4. Bacchetti P, Osmond D, Chaisson RE, et al. Survival patterns of the first 500 patients with AIDS in San Francisco. *J Infect Dis.* 1988;157(5):1044–1047. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258900>.
5. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853–860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9516219>.
6. Detels R, Munoz A, McFarlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA.* 1998;280(17):1497–1503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809730>.
7. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352(9142):1725–1730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848347>.
8. McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *AIDS.* 1999;13(13):1687–1695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509570>.
9. Miller V, Mocroft A, Reiss P, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med.* 1999;130(7):570–577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10189326>.
10. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003;362(9377):22–29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853195>.
11. Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis.* 2016;214(6):862–872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559122>.
12. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(6):793–800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367734>.

13. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect.* 2001;42(2):134–139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531320>.
14. Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(2):196–210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275372>.
15. Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Konde-Lule J. Trends in prevalence of selected opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Infect Dis.* 2015;15:187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879621>.
16. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report: diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2019. 2021. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Accessed: April 1, 2022.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data – United States and 6 dependent areas, 2019. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-vol-26-no-2.pdf>. Accessed: April 1, 2022.
18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Limitations to treatment safety and efficacy. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2022. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>.
19. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, Klein N, Garner P, MacPherson P. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: a systematic review of clinical outcomes. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27284683>.
20. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005;191(2):150–158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609223>.
21. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23(1):75–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708059>.
22. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):72–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9001292>.
23. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(13):845–851. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7651475>.
24. Engels EA, Rosenberg PS, Biggar RJ. Zoster incidence in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs and homosexual men, 1984–1997. District of Columbia Gay Cohort Study. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1784–1789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558932>.

25. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(2):169–174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186734>.
26. Vanhems P, Voisin L, Gayet-Ageron A, et al. The incidence of herpes zoster is less likely than other opportunistic infections to be reduced by highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(1):111–113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608535>.
27. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(2):233–238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207653>.
28. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, et al. The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. *Sex Transm Infect.* 2005;81(5):380–385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199736>.
29. Bentwich Z. Concurrent infections that rise the HIV viral load. *J HIV Ther.* 2003;8(3):72–75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12951545>.
30. Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet.* 2005;365(9455):233–240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652606>.
31. Abu-Raddad LJ, Patnaik P, Kublin JG. Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa. *Science.* 2006;314(5805):1603–1606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158329>.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Suppl.* 1989;38(5):1–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2524643>.
33. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated Mycobacterium avium complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for Mycobacterium avium Complex. *N Engl J Med.* 1993;329(12):898–904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395019>.
34. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. *MMWR Recomm Rep.* 1995;44(RR-8): 1–34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7565547>.
35. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: disease-specific recommendations. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *Clin Infect Dis.* 1995;21 Suppl 1: S32–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547510>.
36. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV: Part I. Prevention of exposure. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. *Am Fam Physician.* 1997;56(3):823–834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301575>.
37. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *MMWR Recomm Rep.* 1999;48(RR-10): 1–59, 61–56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499670>.

38. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, USPHS, Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-8):1–52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081007>.
39. Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, Holmes KK. Preventing opportunistic infections in persons infected with HIV: 1997 guidelines. *JAMA.* 1997;278(4):337–338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228443>.
40. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000;30 Suppl 1:S29–65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770913>.
41. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. *Ann Intern Med.* 1996;124(3):349–368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554235>.
42. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med.* 1997;127(10):922–946. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9382373>.
43. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with HIV: Part I. Prevention of Exposure. *Am Fam Physician.* 2000;61(1):163–174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643957>.
44. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection and 1997 USPHS/IDSA report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics.* 1998;102(4 Pt 2):999–1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826994>.

## **Головні зміни, внесені до настанови**

*(останні зміни внесені 26 червня 2023 року;  
документ переглянуто 26 червня 2023 року)*

Документ «Рекомендації з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у дорослих і підлітків з ВІЛ» опублікований в електронному форматі та оновлюється з появою змін у рекомендаціях щодо профілактики та лікування.

Усі зміни розроблено членами відповідних тематичних груп (зміни у складі груп також публікуються негайно). Перед внесенням змін дані переглядають редактори та відповідні зовнішні рецензенти. Нижче наведено основні зміни за останні 6 місяців.

### **11 січня 2023 року**

#### ***Сифіліс***

- Оновлено дані щодо показників захворюваності.
- Наведено дані щодо офтальмологічного сифілісу.
- Оновлено обговорення діагностичних алгоритмів.
- Надано інформацію щодо постконтактної профілактики доксицикліном бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом.
- Надано інформацію щодо наявності бензатин пеніциліну та прокаїн пеніциліну.

#### ***Додаток, таблиці 4, 5 та 6***

- Оновлено через необхідність включення лікарських засобів для лікування тпрох.

### **26 червня 2023 року**

#### ***Мрох***

- Додано нову главу щодо тпрох, в якій висвітлено питання епідеміології, діагностики, профілактики та лікування людей з ВІЛ.

### **14 червня 2023 року**

#### ***Хвороба Шагаса***

- Оновлено інформацію про епідеміологію хвороби Шагаса.
- Оновлено інформацію про застосування ніфуртимоксу та дані щодо його схвалення Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США.

## Пневмоцистна пневмонія

(останні зміни внесено 28 березня 2019 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Збудником пневмоцистної пневмонії (ПП) є *Pneumocystis jirovecii*, повсюдно поширений мікроорганізм, віднесений до грибів, але з певними біологічними ознаками найпростіших одноклітинних. Було змінено таксономічну класифікацію: відтак термін *Pneumocystis carinii* стосується мікроорганізмів, які уражають лише щурів, а термін *P. jirovecii* стосується окремого виду, який уражає людину. Скорочення ПП на сьогодні використовують для позначення пневмонії, збудником якої є мікроорганізми *Pneumocystis*. Початкове інфікування *P. jirovecii* зазвичай відбувається у дитинстві; у двох третин здорових дітей антитіла до *P. jirovecii* наявні вже у віці 2–4 років (1).

Дані досліджень на гризунах та низки випадків у пацієнтів з імунodefіцитом свідчать про те, що поширення *Pneumocystis* відбувається повітряно-крапельним шляхом. Захворювання, ймовірно, починається з нового інфікування або реактивації латентної інфекції (2–11). До широкого впровадження профілактики ПП та АРТ ПП спостерігали у 70–80% пацієнтів, хворих на СНІД (12). При проведенні лікування наявність ПП асоціювалася із 20–40% смертністю серед пацієнтів із прогресуючою імуносупресією. Приблизно 90% випадків ПП спостерігали серед пацієнтів з кількістю Т-лімфоцитів  $CD4 < 200$  клітин/мм<sup>3</sup>. Іншими факторами, асоційованими зі зростанням ризику ПП до початку АРТ, є відсотковий вміст клітин  $CD4 < 14\%$ , наявність епізодів ПП в анамнезі, кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, рецидивна бактеріальна пневмонія, немотивована втрата маси тіла, високий рівень РНК ВІЛ у плазмі крові (13, 14).

Частота виникнення випадків ПП істотно зменшилась після широкого впровадження профілактики ПП та АРТ; поточні дані свідчать, що у пацієнтів, хворих на СНІД, у країнах Західної Європи та США частота виникнення випадків ПП становить  $< 1$  на 100 пацієнто-років (15–17). Більшість таких випадків спостерігають у пацієнтів, які не знають про наявність ВІЛ-інфекції, або не отримують постійної медичної допомоги у зв'язку із ВІЛ (18), а також серед осіб з прогресуючою імуносупресією (кількість клітин  $CD4 < 100$  клітин/мм<sup>3</sup>) (19).

### Клінічні прояви

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастішими проявами ПП є підгостра прогресуюча задишка, лихоманка, непродуктивний кашель, відчуття дискомфорту в грудях, а інтенсивність симптомів підвищується протягом декількох днів або тижнів. Фульмінантна пневмонія, характерна для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, спостерігається рідше (20, 21).

При захворюванні середнього ступеня тяжкості результати обстеження, яке проводять у стані спокою, зазвичай залишаються у межах норми. При фізичному навантаженні можуть спостерігатись такі ознаки, як збільшення частоти дихання, тахікардія, розсіяні (целофанові) хрипи (19). Частою супутньою інфекцією є кандидоз слизової оболонки ротової порожнини. Наявність лихоманки, яку відзначають у більшості випадків, у деяких пацієнтів може бути основним симптомом. Наявність позалегенових форм зрідка спостерігають, але можливим є ураження будь-якого органу, пов'язане із профілактичним застосуванням пентамідину в аерозольній формі (22).

Інтенсивність гіпоксемії – найбільш характерного порушення, яке виявляють за результатами лабораторного дослідження, – варіює від низької (при кімнатній температурі насичення киснем артеріальної крові  $[pO_2] \geq 70$  мм рт. ст. або різниця альвеолярно-артеріального  $O_2 [A-a] DO_2 < 35$  мм рт. ст.) до середньої ( $[A-a] DO_2 \geq 35$  та  $< 45$  мм рт. ст.) і високої ( $[A-a] DO_2 \geq 45$  мм рт. ст.). Зниження сатурації при фізичному навантаженні часто не відповідає показникам норми, але не є специфічним (23). Також часто спостерігають підвищення рівня лактатдегідрогенази до  $> 500$  мг/дл, проте це також не є специфічним (24).

За результатами рентгенологічного обстеження грудної клітки типово виявляють дифузні двобічні симетричні прикореневі інфільтрати за типом «матового скла», які розширюються від коренів до периферії у формі метелика (21); проте у пацієнтів на ранній стадії захворювання результати рентгенограми грудної клітки можуть бути у межах норми (25). Можливим є виявлення атипичних рентгенологічних проявів, таких як вузли, пухирці та кісти, асиметричне ураження з локалізацією у верхніх долях, внутрішньогрудна аденопатія та пневмоторакс. Спонтанний пневмоторакс у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є підставою для підозри ПП (26, 27). За відсутності інших легеневих інфекцій або злоякісних пухлин кавітацію і плевральний випіт зрідка спостерігають, їх наявність може бути підставою для встановлення альтернативного діагнозу або свідчити про іншу патологію. Приблизно у 13–18% пацієнтів з підтвердженим діагнозом ПП наявною є ще й додаткова супутня причина виникнення порушення легеневих функцій, а саме – туберкульоз (ТБ), саркома Капоші (СК) або бактеріальна пневмонія (28, 29).

Проведення тонкошарової комп'ютерної томографії (КТ) є корисним допоміжним обстеженням, оскільки навіть у пацієнтів з легкими і помірними симптомами та результатами рентгенограми грудної клітки у межах норми можна виявити затемнення за типом «матового скла», яке може бути нерівним, тоді як результати КТ у межах норми мають суттєве негативне прогностичне значення (30, 31).

### Діагностика

Оскільки клінічні прояви, результати аналізу крові та рентгенографії не є специфічними лише для ПП, а також враховуючи відсутність стандартизованої методики проведення культурального дослідження, для підтвердження діагнозу необхідним є проведення гістологічного або цитологічного дослідження для виявлення мікроорганізмів у тканинах, промивній рідині бронхів або в індукованому мокротинні (20, 28, 29, 32). Дослідження зразків мокротиння, яке відходить спонтанно, не забезпечує достатній рівень чутливості, тому його не слід використовувати для лабораторної діагностики ПП. Барвник Гімза, Райта та Дифф-Квік забезпечують можливість виявлення цист і трофічних форм, проте не забарвлюють стінки цист, тоді як метенамін срібний Гоморі, барвник Грам-Вейгерта, крезиловий фіолетовий та толудиновий синій стінки цист забарвлюють. У деяких лабораторіях надають перевагу прямому імуофлуоресцентному методу. Чутливість і специфічність респіраторних зразків для виявлення ПП залежить від барвника, який використовують, досвіду мікробіолога або патолога, патогенного навантаження та якості самого зразка. Попередні дослідження свідчать, що результати забарвлення зразків з дихальних шляхів, отриманих різними методами, забезпечують наступну діагностичну чутливість: індукованого мокротиння – від <50 до >90%, зразків промивної рідини бронхів – від 90 до 99%, трансбронхіальної біопсії – від 95 до 100% та відкритої біопсії легенів – від 95 до 100%.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – є альтернативним методом діагностики ПП. ПЛР є високочутливим специфічним методом виявлення *Pneumocystis*, проте ПЛР не забезпечує можливість надійно відрізнити колонізацію від активного захворювання, хоча високе навантаження мікроорганізмами, виявлене за допомогою кількісного ПЛР, може свідчити про клінічно значущі ознаки захворювання (33–35). Рівень 1,3  $\beta$ -D-глюкану ( $\beta$ -глюкану), який є компонентом клітинної стінки цист *Pneumocystis*, у пацієнтів з ПП часто підвищується. Чутливість дослідження на  $\beta$ -глюкан для діагностики ПП є високою, тому встановлення цього діагнозу у пацієнтів з низьким рівнем  $\beta$ -глюкану є менш імовірним (наприклад, <80 пг/мл за допомогою аналізу Fungitell). Однак специфічність тестування на  $\beta$ -глюкан для встановлення діагнозу ПП є низькою (36–38), оскільки наявність інших грибкових захворювань, використання целюлозних мембран для гемодіалізу і застосування деяких препаратів можуть призводити до підвищення рівня  $\beta$ -глюкану.



Оскільки деякі захворювання супроводжуються однаковими клінічними проявами, слід проводити селективну діагностику ПП, а не покладатись на попередній діагноз, зокрема при середньому та важкому ступені перебігу захворювання. Лікування слід починати до встановлення діагнозу, враховуючи, що мікроорганізми у клінічних зразках зберігаються протягом днів та навіть тижнів після початку ефективної терапії (32).

### Запобігання зараженню

У повітрі біля пацієнтів з ПП можна кількісно визначити наявність *Pneumocystis* (39). Є документально підтверджені свідчення щодо множинних спалахів захворювання у пацієнтів після трансплантації нирки, збудником якого щоразу був один штам *Pneumocystis* (5–11, 40). Хоча отримана інформація свідчить про корисність ізоляції пацієнтів з групи високого ризику без ПП від пацієнтів з підтвердженою ПП, щоб рекомендувати подібну ізоляцію як стандартний профілактичний захід бракує даних (СІІ).

### Профілактика захворювання

#### Показання для первинної профілактики

ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам, зокрема вагітним жінкам, а також пацієнтам, які отримують АРТ, слід призначати хіміопрофілактику ПП, якщо кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (АІ) (12, 13, 41). Особам з відсотковим вмістом клітин CD4 < 14% також показано проведення профілактики (ВІІ) (12, 13, 41). Якщо початок АРТ необхідно відкласти, а часте проведення моніторингу кількості клітин CD4 (наприклад, кожні 3 місяці) є неможливим, деякі експерти рекомендують розпочинати хіміопрофілактику ПП при кількості клітин CD4 від  $\geq 200$  до  $\leq 250$  клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІ) (13). Пацієнти, які отримують піриметамін-сульфадіазин для лікування або профілактики токсоплазмозу, не потребують проведення додаткової профілактики ПП (АІІ) (42).

Рекомендованим препаратом для профілактики ПП є триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) (АІ) (41, 43–45). Рекомендований режим – щоденний прийом однієї таблетки, що містить подвійну разову дозу TMP-SMX (АІ), проте щоденний прийом однієї таблетки, що містить одну разову дозу TMP-SMX (45), є також ефективним і краще переноситься, ніж прийом таблеток із подвійною дозою (АІ). Ефективною є також схема прийому однієї таблетки, що містить одну разову дозу, тричі на тиждень (ВІ) (46). При прийомі TMP-SMX за схемою, що містить одну таблетку з подвійною разовою добовою дозою, забезпечується захист від токсоплазмозу (47) та багатьох бактеріальних інфекцій дихальних шляхів (43, 48). Прийом TMP-SMX у нижчих дозах також може забезпечити такий захист, при цьому токсичність є потенційно нижчою, хоча й дані рандомізованих контрольованих досліджень щодо цієї можливості недоступні. У разі виникнення побічних реакцій, які не загрожують життю, хіміопрофілактику, якщо вона є клінічно доцільною, слід продовжувати. У разі відміни TMP-SMX через виникнення помірних побічних реакцій слід розглянути поновлення профілактики одразу після зникнення проявів побічної реакції (АІІ). Терапію слід відмінити (без повторного призначення препарату), якщо побічні реакції загрожують життю, зокрема при підозрі або підтвердженому синдромі Стівенса–Джонсона, токсичному епідермальному некролізі (ТЕН) (АІІІ). Ризик повторного виникнення побічних реакцій, зокрема лихоманки та висипань, при відновленні прийому препарату можна знизити, збільшуючи дозу поступово (десенсибілізація) відповідно до опублікованих режимів (ВІ) (49, 50) чи призначаючи TMP-SMX з меншим дозуванням або збільшуючи інтервали між прийомами (СІІІ). Продемонстровано, що такий варіант відновлення терапії є прийнятним для 70% пацієнтів (48).

Для пацієнтів, призначення яким TMP-SMX є неможливим, рекомендовано застосування наступних профілактичних схем: дапсон (ВІ) (43), дапсон у комбінації з піриметаміном та лейковорином (ВІ) (51–53), пентамідин в аерозольній формі через розпилювач Респіргард ІІ (ВІ) (44) та атоваквон (ВІ) (54, 55). Атоваквон є так само ефективним, як і пентамідин

в аерозольній формі (54) або дапсон (55), але він значно дорожчий за інші режими. Для серопозитивних до *Toxoplasma gondii* пацієнтів з непереносимістю TMP-SMX задля профілактики ПП та токсоплазмозу можливим є призначення дапсону в комбінації з піриметаміном і лейковорином (ВІ) (51–53) чи атоваквону – окремо або у комбінації з піриметаміном та лейковорином (СІІ).

Нижче наведено схеми, які не рекомендовані як альтернативні через бракування даних щодо їх ефективності при застосуванні для профілактики ПП:

- аерозоль пентамідину з використанням не розпилювача Респіргард ІІ, а інших розпилювачів;
- парентеральне введення пентамідину переривчастими курсами;
- кліндаміцин у комбінації з примахіном, перорально.

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

***Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами: дапсон, піриметамін, пентамідин, атоваквон в Україні не зареєстровані. Міжнародна непатентована назва лікарського засобу лейковорин – кальцію фолінат.*

#### *Показання для припинення первинної профілактики*

Первинну профілактику ПП у дорослих та підлітків можна відмінити за наявності відповіді на АРТ, а також при збільшенні кількості клітин CD4 з <200 до >200 клітин/мм<sup>3</sup> і збереженні цього показника протягом >3 місяців (АІ). У більшості пацієнтів, включених до обсерваційних та рандомізованих досліджень, на даних яких ґрунтується ця рекомендація, кількість клітин CD4 становила >200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом понад 3 місяців після припинення профілактики ПП (56–65). Медіанний показник кількості клітин CD4 на час припинення профілактики становив >300 клітин/мм<sup>3</sup>, у більшості пацієнтів відсотковий вміст клітин CD4 становив ≥14% і у багатьох пацієнтів за результатами аналізу вміст РНК ВІЛ у плазмі крові був нижчим за межу визначення. Середня тривалість періоду подальшого спостереження становила від 6 до 19 місяців.

Рекомендовано припинення первинної профілактики у пацієнтів із збільшенням кількості клітин CD4 до >200 клітин/мм<sup>3</sup> у результаті АРТ, оскільки її профілактичні переваги щодо ПП, токсоплазмозу та бактеріальних інфекцій обмежені (58, 64), а відміна препаратів забезпечує зниження медикаментозного навантаження, вартості лікування, можливого токсичного впливу лікарських засобів, ризику виникнення взаємодії препаратів, утворення форм патогенних мікроорганізмів, резистентних до протимікробних лікарських засобів. Профілактику слід поновити, якщо кількість клітин CD4 зменшується до рівня <200 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ).

За даними комбінованого аналізу даних Європейських когорт, невеликого рандомізованого дослідження (67) та досліджень ряду клінічних випадків (68), проведених в Європі, відзначено низьку частоту виникнення випадків ПП у пацієнтів з кількістю клітин CD4 на рівні від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ при показниках вірусного навантаження у плазмі крові <50–400 копій/мл, в яких було припинено профілактику ПП або в яких ніколи її не проводили. Це підтверджує, що відміна первинної профілактики ПП є безпечною у разі досягнення показника кількості клітин CD4 на рівні від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> та РНК ВІЛ у плазмі крові на рівні, нижчому за межі визначення доступними методами дослідження. Обсяг даних, на яких ґрунтується ця рекомендація, є недостатнім, але одним з підходів може бути припинення первинної профілактики у пацієнтів з кількістю клітин CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо рівень РНК ВІЛ у плазмі крові залишається нижче за межі виявлення протягом від ≥3 місяців до 6 місяців (ВІІ). Подібні спостереження були зроблені щодо припинення первинної профілактики токсоплазмозового енцефаліту (69).

## Лікування

Призначення TMP-SMX вважають «золотим стандартом» лікування ПП (AI) (70, 71). Стандартне дозування наведено у таблиці; нижчі дози також можуть бути ефективними з потенційно меншою токсичністю, хоча дані рандомізованих контрольованих досліджень щодо цієї можливості відсутні. Дозу необхідно коригувати з урахуванням порушення функції нирок. За даними численних рандомізованих клінічних випробувань, TMP-SMX є так само ефективним, як і парентеральний пентамідин, і ефективнішим за інші схеми лікування ПП. Додавання лейковорину для запобігання мієлосупресії під час лікування у гострому періоді не рекомендовано, оскільки ефективність щодо запобігання цієї токсичності є сумнівною й існують деякі докази вищого рівня щодо невдачі у запобіганні ПП (AII) (72). Амбулаторне лікування пацієнтів із захворюванням низького та середнього ступеня тяжкості із застосуванням TMP-SMX є високоефективним (AI) (71).

Існують дані про наявність мутацій, асоційованих із резистентністю до сульфаніламідів, проте їхній вплив на клінічний результат є невизначеним (73–76). Пацієнтам, які мають ПП, незважаючи на проведену профілактику TMP-SMX, зазвичай можна призначати для ефективного лікування TMP-SMX у стандартних дозах (BIII).

Пацієнтам із підтвердженим діагнозом ПП або підозрою на ПП середнього та важкого ступеня, визначеного за показниками  $pO_2 < 70$  мм рт. ст. за кімнатної температури або альвеолярно-артеріального градієнту  $O_2 \geq 35$  мм рт. ст., слід якомога швидше додатково призначати кортикостероїди – не пізніше ніж через 72 години після початку специфічної терапії у зв'язку із ПП (AI) (77–82). Користь призначення стероїдів у пізніші терміни незрозуміла, але більшість лікарів призначають їх пацієнтам із ПП середнього та важкого ступеня (BIII). За необхідності парентерального введення можливим є застосування метилпреднізолону у дозі, що становить 75% відповідної пероральної дози преднізолону.

Альтернативні схеми при захворюванні від легкого до середнього ступеня тяжкості включають: дапсон і TMP (BI) (71, 83), ефективність якого подібна до такої TMP-SMX та асоціюється із меншою кількістю побічних реакцій, проте його застосування є менш зручним через більшу кількість таблеток; примахін у комбінації з кліндаміцином (BI) (84–86) (кліндаміцин можна вводити внутрішньовенно (в/в) у пацієнтів з важким станом, але примахін доступний тільки для перорального застосування); атоваквон у формі суспензії (BI) (70, 87), який є менш ефективним, ніж TMP-SMX, при захворюванні легкого та середнього ступеня тяжкості, але асоціюється з меншою кількістю побічних реакцій. За можливості, перед призначенням примахіну або дапсону слід визначити наявність дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД).

Альтернативними схемами при захворюванні від середнього до високого ступеня тяжкості передбачено застосування кліндаміцину у комбінації з примахіном або в/в введення пентамідину (AI) (86, 88, 89). Деякі лікарі надають перевагу застосуванню кліндаміцину в комбінації з примахіном, ґрунтуючись на більшій ефективності та меншій токсичності порівняно із призначенням пентамідину (86, 90–92).

Пентамідин в аерозольній формі **не слід застосовувати** при лікуванні ПП, враховуючи його обмежену ефективність і те, що його прийом пов'язаний з виникненням більшої кількості рецидивів (AI) (88, 93, 94).

Рекомендована тривалість терапії ПП (незалежно від режиму лікування) становить 21 день (AII) (20). Ефективність та частота відповіді на лікування залежить від призначеного препарату, кількості попередніх епізодів ПП, тяжкості ураження легень, ступеня імунодефіциту, терміну початку лікування та наявності супутніх захворювань.

Загалом, прогноз для пацієнтів із дихальною недостатністю залишається несприятливим. Проте протягом останніх десятиріч показник виживаності пацієнтів, що потребують лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, значно підвищився завдяки покращенню лікування дихальної недостатності й супутніх до ВІЛ захворювань (95–98). Особливу увагу слід звернути на використання АРТ у таких важкохворих пацієнтів (99).

### *Особливості початку АРТ (зокрема СВІС)*

Пацієнтам, які не отримують АРТ, за можливості, слід її починати протягом двох тижнів після виявлення ПП (АІ). За даними рандомізованого дослідження, проведеного із залученням 282 пацієнтів з ОІ, окрім ТБ, у 63% з яких було діагностовано ПП або виявлено підозру на ПП, встановлено, що частота виникнення випадків прогресування СНІДу або смерті (другий кінцевий критерій дослідження) у групі пацієнтів, в яких АРТ починали раніше (медіана – 12 днів після початку терапії в зв'язку із ОІ), була нижчою, ніж у групі пацієнтів з більш пізнім початком АРТ (медіана – 45 днів) (100). Слід зауважити, що пацієнтів з ПП та дихальною недостатністю, через яку вони потребували інтубації, у дослідження не включали (100), оскільки розпочати АРТ у таких пацієнтів проблематично через відсутність парентеральних препаратів і непередбачувану абсорбцію пероральних лікарських засобів, а також виникнення потенційної взаємодії препаратів з агентами, які зазвичай використовують у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (101).

Є повідомлення про поодинокі випадки парадоксального запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) після початку ПП (102, 103). Виникнення більшості таких випадків спостерігали протягом кількох тижнів після початку епізоду ПП; симптомами були лихоманка, рецидив або загострення легневих симптомів, зокрема кашлю та задишки, а також зміни на рентгенограмі грудної клітки. Хоча виникнення СВІС на фоні ПП нечасто загрожує життю (104), необхідним є проведення постійного моніторингу стану пацієнтів для виявлення симптомів рецидиву після початку АРТ. Протокол лікування СВІС, асоційованого із ПП, чітко не визначено; окремі експерти рекомендують призначення кортикостероїдів у пацієнтів з порушенням дихання, якщо інші причини виключено.

### *Моніторинг відповіді на терапію ПП та відстеження побічних реакцій*

Ретельний моніторинг під час проведення терапії ПП є дуже важливим для оцінки відповіді на лікування та своєчасного виявлення ознак токсичності. Подальше спостереження після завершення лікування включає проведення обстеження для виявлення раннього рецидиву, особливо у випадках, коли для терапії застосовували не TMP-SMX, а інші препарати, або термін лікування було скорочено через виникнення токсичності.

У пацієнтів з ВІЛ частота виникнення побічних реакцій при застосуванні TMP-SMX є високою (20–85%) (70, 71, 83, 85, 89, 105–109). Поширеними побічними реакціями є висипання (30–55%) (зокрема синдром Стівенса–Джонсона), лихоманка (30–40%), лейкопенія (30–40%), тромбоцитопенія (15%), азотемія (1–5%), гепатит (20%) та гіперкаліємія. Слід спробувати лікування ускладнень, що виникли через побічні реакції, перш ніж відмінити TMP-SMX (АІІІ). Висипання часто можна усунути, призначивши антигістамінні засоби, нудоту можна контролювати протиблювотними засобами, а лихоманку – жарознижувальними засобами.

Найпоширенішими побічними реакціями при проведенні альтернативної терапії є: метгемоглобінемія та гемоліз – при прийомі дапсону або примахіну (особливо у пацієнтів з дефіцитом Г6ФД); висипання та лихоманка – при прийомі дапсону (71, 83); азотемія, панкреатит, гіпо- або гіперглікемія, лейкопенія, порушення балансу електролітів і аритмія – при прийомі пентамідину (87–89, 108); анемія, висипання, гарячка та діарея – при прийомі примахіну і кліндаміцину (71, 84, 85); головний біль, нудота, діарея, висипання та підвищення активності трансаміназ – при прийомі атоваквону (70, 107).

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Невдача терапії визначається як відсутність покращення або погіршення респіраторних функцій, підтвержене результатами аналізу газів артеріальної крові не менш ніж через 4–8 днів після початку лікування ПП. Невдачу через недостатню ефективність лікарського засобу спостерігають приблизно у 10% пацієнтів із захворюванням від легкого до середнього ступеня тяжкості. Відсутні переконливі дані клінічних досліджень, які могли б обґрунтувати рекомендації щодо подальшого лікування у разі невдачі через недостатню ефективність лікарського засобу.

За відсутності покращення клінічних показників лікарям слід зачекати принаймні 4–8 днів до переведення пацієнта на іншу схему терапії (**ВІІІ**). Якщо пацієнти не отримують кортикостероїдів, раннє та зворотнє погіршення протягом перших 3–5 днів терапії є типовим явищем, ймовірно, спричиненим запальною реакцією через лізис мікроорганізмів у легенях внаслідок застосування індукованого антибіотику. Слід виключити наявність супутніх інфекційних захворювань як можливу причину клінічної невдачі (28, 29); необхідно розглянути доцільність бронхоскопії з отриманням промивної рідини бронхів, щоб виключити таку причину, навіть якщо цю процедуру було проведено до початку терапії.

Невдачу терапії через токсичний вплив спостерігають у третини пацієнтів (71). Призначення пацієнту іншої терапевтичної схеми є адекватним рішенням у разі токсичного впливу лікарського засобу (**ВІІ**). Якщо TMP-SMX є неефективним або його застосування при захворюванні середнього та важкого ступеня неможливе через токсичність, загальною практикою є призначення пентамідину парентерально або примахіну перорально у комбінації з внутрішньовенним введенням кліндаміцину (**ВІІ**) (85, 86, 89). При захворюванні легкого ступеня тяжкості прийнятною альтернативою є призначення атоваквону (**ВІІ**). Хоча дані метааналізів, системних оглядів та когортних досліджень свідчать про те, що комбінація кліндаміцину і примахіну може бути найбільш ефективною схемою рятівної терапії (86, 91, 92), проспективних клінічних досліджень для визначення оптимального лікування пацієнтів після невдачі терапії із застосуванням TMP-SMX не проводили.

## **Профілактика рецидиву**

### *Показання для вторинної профілактики*

Пацієнтам, які перенесли ПП, слід призначати пожиттєву хіміотерапію із застосуванням TMP-SMX (тобто вторинну профілактику або постійну підтримувальну терапію), за винятком відновлення імунної системи у відповідь на АРТ (*див.* нижче) (**АІ**) (110). Для пацієнтів з непереносимістю TMP-SMX альтернативою є призначення дапсону, дапсону в комбінації із піриметаміном, атоваквоном та пентамідином в аерозольній формі.

### *Показання для припинення вторинної профілактики*

Вторинну профілактику можна припинити у дорослих та підлітків, в яких показник кількості клітин CD4 підвищилася з  $<200$  до  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $>3$  місяців в результаті АРТ (**АІІ**). Ця рекомендація ґрунтується на даних обсерваційних досліджень (57, 63, 111, 112), двох рандомізованих досліджень (64, 113) та комбінованого аналізу когортних європейських досліджень із подальшим проспективним спостереженням (66, 114). За даними цих досліджень, у пацієнтів було відзначено відповідь на АРТ, стабілізацію показника кількості клітин CD4 на рівні понад 200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $>3$  місяців. На час припинення профілактики медіана кількості клітин CD4 становила  $>300$  клітин/мм<sup>3</sup>, у більшості пацієнтів відсотковий вміст клітин CD4 перевищував 14%. Також у більшості пацієнтів було відзначено стійке зниження вмісту РНК ВІЛ у плазмі крові нижче за межі визначення доступними методами дослідження; найдовший період подальшого спостереження становив 40 місяців. За результатами дослідження COHERE, вторинну профілактику у пацієнтів з кількістю клітин CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> потенційно можна припинити, якщо рівень РНК ВІЛ у плазмі крові залишається нижчим за межі виявлення протягом 3–6 місяців (**ВІІ**) (66).

### *Термін поновлення первинної чи вторинної профілактики*

Первинну або вторинну профілактику ПП слід відновити, якщо кількість клітин CD4 у пацієнта знижується до  $<100$  клітин/мм<sup>3</sup> (**АІІІ**) незалежно від рівня вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові. Профілактику слід також повторно запровадити у пацієнтів з кількістю клітин CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> та вірусним навантаженням ВІЛ

у плазмі крові вище за межі визначення доступними методами дослідження (**AIII**). За результатами дослідження COHERE, вторинну профілактику у пацієнтів з кількістю CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> потенційно можна припинити, якщо рівень РНК ВІЛ у плазмі крові залишається нижчим за межі виявлення протягом 3–6 місяців (**BII**) (16, 66).

Якщо епізод ПП виникає при кількості клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ, доцільним буде продовжувати профілактику ПП протягом усього життя незалежно від того, наскільки високо підвищиться показник кількості клітин CD4 внаслідок АРТ (**BIII**). Для пацієнтів, у яких ПП виникає при кількості клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup>, коли вони не отримують АРТ, можна розглянути рішення щодо припинення профілактики, коли рівень РНК ВІЛ у плазмі крові знижується до рівня нижче за межі виявлення протягом 3–6 місяців, хоча дані на підтримку рекомендацій у такій ситуації відсутні (**CIII**).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

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

Показання для терапії є такими ж, як і для невагітних жінок. Є дані щодо збільшення ризику летального наслідку, асоційованого із ПП, під час вагітності порівняно до показників серед невагітних жінок. Проте масштабні, належним чином контрольовані дослідження для визначення впливу вагітності на наслідки ПП не проводили (115).

Рекомендованою терапією першого ряду під час вагітності є призначення TMP-SMX, хоча можливим є застосування альтернативних схем, якщо пацієнтка не переносить препарат або відсутня відповідь на TMP-SMX (**AI**) (116). За даними досліджень «випадок–контроль», прийом триметоприму пов'язаний з підвищенням ризику виникнення дефектів нервової трубки, аномалій серцево-судинної системи, сечовивідних шляхів, інших множинних вад розвитку у разі прийому протягом першого триместру вагітності (117–119). Згідно із результатами одного дослідження, проведеного із залученням невеликої кількості пацієнтів, ризик виникнення вроджених дефектів у дітей, народжених жінками, які отримували АРВП та антагоністи фолатів, насамперед триметоприм, збільшується, натомість у групах жінок, які отримували АРВП або антагоністи фолатів ізольовано, таке збільшення не було виявлено (120). Хоча при прийомі триметоприму в першому триместрі вагітності ризик виникнення вроджених дефектів несуттєво зростає, хворим на ПП жінкам слід призначати TMP-SMX, враховуючи його істотну користь (**AIII**).

Хоча прийом фолієвої кислоти у дозі 0,4 мг/добу стандартно рекомендовано для всіх вагітних жінок, відсутні дані досліджень, в яких би оцінювали чи забезпечує прийом цього засобу більшим дозуванням (наприклад, 4 мг/добу – дозою, рекомендованою для вагітних жінок, які вже народжували дітей із дефектом нервової трубки) зниження ризику виникнення вроджених вад розвитку, асоційованих з отриманням TMP-SMX жінками з ВІЛ у першому триместрі. Проте епідеміологічні дані свідчать про те, що прийом фолієвої кислоти, ймовірно, знижує ризик виникнення вроджених вад розвитку (118, 119). За результатами масштабних популяційних досліджень ряду випадків не було виявлено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку серцево-судинної системи, асоційованих із прийомом TMP-SMX під час вагітності у жінок, які приймали препарати фолієвої кислоти. При цьому жінки переважно приймали препарат дозою 6 мг/добу (співвідношення шансів [СШ]: 1,24; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,94–1,62) (117). Хоча ризик виникнення множинних вроджених вад розвитку, асоційованих із прийомом TMP-SMX, зберігався, проте за умови вживання препаратів фолієвої кислоти СШ знизилось з 6,4 (TMP-SMX без фолієвої кислоти) до 1,9 (TMP-SMX у комбінації з фолієвою кислотою). Отже, лікарям слід розглядати доцільність призначення препаратів фолієвої кислоти (стандартна рекомендована доза >0,4 мг/добу) пацієнткам, які отримують TMP-SMX під час першого триместру вагітності (**BIII**). З іншого боку, за даними рандомізованих контрольованих досліджень, додаткове призначення фолієвої кислоти до TMP-SMX при терапії пацієток, хворих на ПП, асоціюється зі збільшенням ризику невдачі лікування та летального наслідку (72). Крім того, є повідомлення про випадки невдачі профілактичної

терапії із застосуванням TMP-SMX при одночасному прийомі фолієвої кислоти (122). Отже, при призначенні препаратів фолієвої кислоти (у стандартній рекомендованій дозі >0,4 мг/добу) прийом має бути обмежений першим триместром, тобто періодом тератогенного «вікна» (AIII). Незалежно від того, чи приймала жінка препарат фолієвої кислоти у перший триместр вагітності, рекомендовано проведення ультразвукового дослідження (УЗД) у період 18–20-го тижня вагітності для оцінювання анатомії плода (BIII).

У рандомізованому контрольованому дослідженні, дані якого було опубліковано у 1956 році, встановили, що при профілактичному введенні передчасно народженим дітям пеніциліну/сульфісоксазолу, ймовірно, зростає ризик розвитку ядерної жовтяниці та смертності порівняно до показників серед дітей, які отримували окситетрациклін (123). Враховуючи ці дані, деяких лікарів турбує ризик розвитку ядерної жовтяниці у новонароджених, чиї матері отримували сульфаніламід або дапсон незадовго до пологів. Хоча відсутні дані сучасних досліджень, які б свідчили про зв'язок між прийомом будь-якого із зазначених лікарських засобів у третьому триместрі вагітності та смертністю або виникненням ядерної жовтяниці новонароджених.

Слід призначати допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів, щоб покращити результати лікування матері, дотримуючись загальних рекомендацій для дорослих (AIII) (124–127). Пацієнткам із підтвердженим діагнозом ПП або підозрою на ПП від середнього до високого ступеня тяжкості, визначеного як рівень  $pO_2 < 70$  мм рт. ст. при кімнатній температурі або альвеолярно-артеріальний градієнт  $O_2 \geq 35$  мм рт. ст., слід якомога швидше додатково призначати кортикостероїди. Системний огляд даних досліджень серед жінок, які отримували кортикостероїди у першому триместрі вагітності, свідчить про зростання у 3,4 разу ризику народження дитини із розщипиною піднебіння (128). З іншого боку, за даними масштабного популяційного дослідження, не було виявлено зв'язку між отриманням матер'ю кортикостероїдів та виникненням вроджених вад розвитку (129, 130). Прийом кортикостероїдів під час вагітності може призводити до підвищення ризику виникнення у матері артеріальної гіпертензії, гестаційного діабету, інфекційних захворювань (131). Слід ретельно контролювати рівень глюкози в крові матері у разі прийому кортикостероїдів у третьому триместрі вагітності, враховуючи зростання ризику порушення толерантності до глюкози (AIII). Крім того, у жінок, які отримують преднізолон в дозі 20 мг/добу (або інші екзогенні кортикостероїди еквівалентного дозування) довше ніж 3 тижні можливе пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Тож варто розглянути можливість використання в пологах стероїдів у стресових дозах (BIII). Пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи зрідка спостерігають у дітей, народжених жінками, які постійно отримували кортикостероїди під час вагітності.

В альтернативних терапевтичних схемах при захворюванні від низького до середнього ступеня тяжкості передбачено застосування дапсону і TMP, примахіну та кліндаміцину, атоваквону у формі суспензії й пентамідину для внутрішньовенного введення.

Відомо, що дапсон проникає через плаценту (132, 133). Цей лікарський засіб безпечно застосовували протягом кількох останніх десятиріч для лікування прокази, малярії та різних дерматологічних захворювань під час вагітності (133, 134). Довготривала терапія асоціюється із ризиком гемолізу низького ступеня тяжкості у матері; для плода із дефіцитом ГбФД існує потенційний ризик (хоча і дуже низький) виникнення гемолітичної анемії (135).

Кліндаміцин, ймовірно, має властивість проникати через плаценту, але Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA) його зараховано до категорії В і класифіковано як безпечний до застосування під час вагітності.

Примахін зазвичай не застосовують під час вагітності через ризик гемолізу у матері. Як і при застосуванні дапсону, існує потенційний ризик виникнення гемолітичної анемії при впливі на плід із дефіцитом ГбФД. Інтенсивність внутрішньосудинного гемолізу асоціюється як з отриманою дозою примахіну, так і ступенем дефіциту ГбФД (136).

Дані щодо застосування атоваквону у вагітних є обмеженими, але у доклінічних дослідженнях токсичність не виявлено (I36).

Пентамідин має ембріотоксичний, але не тератогенний вплив на щурів та кроликів (I37).

Пневмонія під час вагітності призводить до підвищення ризику передчасних пологів. Слід забезпечити моніторинг жінок, хворих на пневмонію, після 20-го тижня вагітності для своєчасного виявлення скорочень матки (передчасних пологів) (ВІІ).

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

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

*Медична допомога при плануванні вагітності*

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

## **Рекомендації з профілактики та лікування ПП**

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

*Показання для початку первинної профілактики*

- Вміст CD4 клітин <200 клітин/мм<sup>3</sup> (АІ); або
- Відсотковий вміст клітин CD4 <14% (ВІІ); або
- Кількість клітин CD4 у діапазоні від >200 до <250 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо необхідно відстрочити початок АРТ, і відсутність можливості проведення регулярного (тобто раз на 3 місяці) моніторингу кількості клітин CD4 (ВІІ).

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

*Рекомендовані схеми*

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

*Альтернативні схеми*

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, тричі на тиждень<sup>a</sup> (ВІ); або
- Дапсон<sup>b,в</sup> в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу або 50 мг, п/о, двічі на добу (ВІ); або
- Дапсон<sup>b</sup> в дозі 50 мг/добу, п/о + (піриметамін в дозі 50 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, один раз на тиждень (ВІ); або
- (Дапсон<sup>b</sup> в дозі 200 мг + піриметамін в дозі 75 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, один раз на тиждень (ВІ); або
- Пентамідин<sup>b</sup> в аерозольній формі в дозі 300 мг із застосуванням через розпилювач Респігард ІІ, один раз на місяць (ВІ); або
- Атоваквон в дозі 1500 мг, п/о, щоденно, з прийомом під час їжі (ВІ); або
- (Атоваквон в дозі 1500 мг + піриметамін в дозі 25 мг + лейковорин в дозі 10 мг), п/о, щоденно, з прийомом під час їжі (СІІІ).



#### *Показання для припинення первинної профілактики*

- Стабілізація показника кількості клітин CD4, тобто підвищення з <200 до >200 клітин/мм<sup>3</sup> упродовж принаймні 3 місяців, у відповідь на АРТ (AI).
- Можна розглянути при кількості клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм<sup>3</sup>, коли показник РНК ВІЛ залишається нижче порогу виявлення протягом 3–6 місяців (BI).

#### *Показання для поновлення первинної профілактики*

- Кількість клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> незалежно від рівня РНК ВІЛ (AIII).
- Кількість клітин CD4 у межах 100–200 клітин/мм<sup>3</sup> і рівень РНК ВІЛ вище за межі визначення доступними методами дослідження (AIII).

### **Лікування ПП**

**Примітка.** У пацієнтів, в яких розвивається ПП всупереч профілактиці з використанням TMP-SMX, зазвичай лікування із застосуванням стандартних доз TMP-SMX є ефективним (BIII).

**При ПП середнього–тяжкого ступеня загальна тривалість лікування становить 21 день (AII)**

#### *Рекомендовані схеми*

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

#### *Альтернативні схеми*

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

**Примітка.** Допоміжна терапія із застосуванням кортикостероїдів може бути показана в окремих випадках захворювання середнього або тяжкого ступеня (див. нижче показання та рекомендації щодо режиму дозування).

**При ПП легкого–середнього ступеня тяжкості загальна тривалість лікування становить 21 день (AII)**

#### *Рекомендовані схеми*

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

#### *Альтернативні схеми*

- Дапсон<sup>б</sup> в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу + TMP в дозі 15 мг/кг/добу (із розподілом на 3 прийоми) (BI); або
- Примахін<sup>б</sup> в дозі 30 мг (базова терапія), п/о, один раз на добу + Кліндаміцин (в дозі 450 мг через кожні 6 годин або 600 мг через кожні 8 годин), п/о (BI); або
- Атоваквон в дозі 750 мг, п/о, два рази на добу, з прийомом під час їжі (BI).

### **Допоміжна терапія із застосуванням кортикостероїдів**

**При ПП середнього або тяжкого ступеня, класифікованій за такими критеріями (AI)**

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

### *Режим дозування*

- Дозування преднізолону (якнайшвидше призначення, не пізніше ніж через 72 години після початку терапії ПП) (**AI**):
  - 1–5-й дні: по 40 мг, п/о, два рази на добу;
  - 6–10-й дні: по 40 мг, п/о, один раз на добу;
  - 11–21-й дні: по 20 мг, п/о, один раз на добу;
- Дозування Метилпреднізолону для в/в введення становить 75% від дози преднізолону.

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

#### *Показання для початку вторинної профілактики*

- Наявність попереднього епізоду ПП.

#### *Рекомендовані схеми*

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

#### *Альтернативні схеми*

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, тричі на тиждень<sup>a</sup> (**VI**); або
- Дапсон<sup>b,в</sup> в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу; або
- Дапсон в дозі 50 мг, п/о, двічі на добу (**VI**); або
- Дапсон<sup>b</sup> в дозі 50 мг, п/о, на добу + (піриметамін в дозі 50 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, один раз на тиждень (**VI**); або
- (Дапсон<sup>b</sup> в дозі 200 мг + піриметамін в дозі 75 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, один раз на тиждень (**VI**); або
- Пентамідин<sup>в</sup> в аерозольній формі в дозі 300 мг із застосуванням розпилювача Респігард II, один раз на місяць (**VI**); або
- Атоваквон в дозі 1500 мг, п/о, щоденно, з прийомом під час їжі (**VI**); або
- (Атоваквон в дозі 1500 мг + піриметамін в дозі 25 мг + лейковорин в дозі 10 мг), п/о, щоденно, з прийомом під час їжі (**СIII**).

#### *Показання для припинення вторинної профілактики*

- Стабілізація показника кількості клітин CD4, тобто підвищення з <200 до >200 клітин/мм<sup>3</sup> упродовж принаймні 3 місяців, у відповідь на АРТ (**ВII**).
- Можна розглянути при кількості клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм<sup>3</sup>, коли показник РНК ВІЛ залишається нижче порогу виявлення доступними методами дослідження протягом 3–6 місяців (**ВII**).
- Для пацієнтів, в яких ПП виникає при кількості клітин CD4 >200 клітин/мм<sup>3</sup>, коли вони не отримують АРТ, можна розглянути рішення щодо припинення профілактики, коли рівень РНК ВІЛ знижується до рівня нижче за межі виявлення протягом 3–6 місяців, хоча дані на підтримку рекомендацій у такій ситуації відсутні (**СIII**).

**Примітка.** Якщо епізод ПП виникає при кількості клітин CD4 >200 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ, доцільно продовжувати профілактику ПП протягом усього життя незалежно від того, наскільки високо підвищиться показник кількості клітин CD4 внаслідок АРТ (**ВIII**).

#### *Показання для поновлення вторинної профілактики*

- Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм<sup>3</sup> незалежно від рівня РНК ВІЛ (**AIII**).
- Кількість клітин CD4 у межах 100–200 клітин/мм<sup>3</sup> і рівень РНК ВІЛ вище за межі виявлення доступними методами дослідження (**AIII**).

### Інші рекомендації/коментарі

- За відсутності побічних реакцій, які загрожують життю, при застосуванні TMP-SMX прийом препарату слід продовжувати за умови клінічної доцільності.
- У разі відміни TMP-SMX через виникнення побічних реакцій легкого ступеня тяжкості слід розглянути доцільність поновлення терапії після зникнення симптомів ускладнення (AII). Дозу прийому слід збільшувати поступово (десенсибілізація) (BI) або застосовувати препарат зі зниженим дозуванням чи з меншою частотою прийому (CIII).
- Терапію слід повністю відмінити і препарат повторно не призначати у разі підозри або підтвердження наявності синдрому Стівенса–Джонсона чи ТЕН (AIII).

<sup>a</sup> TMP-SMX подвійного дозування з прийомом один раз на добу забезпечує також захист від токсоплазмозу та багатьох бактеріальних інфекцій дихальних шляхів; менші дози, ймовірно, також забезпечують такий захист.

<sup>b</sup> За можливості слід перевіряти наявність дефіциту ГбФД до призначення дапсону або примахіну. При виявленні дефіциту ГбФД слід обирати альтернативні лікарські засоби.

<sup>в</sup> Пентамідин в аерозольній формі або дапсон (без піриметаміну) не слід застосовувати для профілактики ПП у пацієнтів із *Toxoplasma gondii* у сироватці крові.

### Літературні джерела

1. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics*. 1978;61(1):35–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/400818>.
2. Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among *Pneumocystis carinii hominis* isolates in recurrent pneumocystosis. *J Infect Dis*. 1995;172(2):595–598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7542688>.
3. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *QJM*. 1998;91(12):813–820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024946>.
4. Huang L, Beard CB, Creasman J, et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1192–1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979917>.
5. Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, et al. Outbreaks of *Pneumocystis* pneumonia in 2 renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis*. 2012;54(10):1437–1444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431811>.
6. de Boer MG, Kroon FP, le Cessie S, de Fijter JW, van Dissel JT. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients and appraisal of strategies for selective use of chemoprophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(6):559–569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689251>.
7. Arichi N, Kishikawa H, Mitsui Y, et al. Cluster outbreak of *Pneumocystis* pneumonia among kidney transplant patients within a single center. *Transplant Proc*. 2009;41(1):170–172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249506>.
8. Gianella S, Haeberli L, Joos B, et al. Molecular evidence of interhuman transmission in an outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(1):1–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744285>.
9. Mori S, Cho I, Sugimoto M. A cluster of *Pneumocystis jirovecii* infection among outpatients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1547–1548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595296>.

10. Schmoldt S, Schuegger R, Wendler T, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol.* 2008;46(3):966–971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216217>.
11. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jirovecii* is contagious to the susceptible host. *Transplantation.* 2009;88(3):380–385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667941>.
12. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med.* 1990;322(3):161–165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967190>.
13. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* 1998;178(4):1126–1132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806044>.
14. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS.* 2001;15(14):1831–1836. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579245>.
15. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS.* 2010;24(10):1549–1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>.
16. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):611–619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645862>.
17. Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis.* 2016;214(6):862–872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559122>.
18. Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. *AIDS.* 2000;14(16):2559–2566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101068>.
19. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2001;120(6):1888–1893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742918>.
20. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med.* 1984;100(5):663–671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231873>.
21. 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(8):885–893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631142>.
22. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):401–418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227859>.

23. Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet*. 1988;2(8619):1049–1051. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903279>.
24. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(4):796–800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258483>.
25. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7(1):39–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8263751>.
26. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *Chest*. 1995;108(4):946–951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555166>.
27. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med*. 1991;114(6):455–459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994791>.
28. Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med*. 1994;97(6):515–522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985710>.
29. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med*. 1984;101(1):1–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375497>.
30. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(4):967–975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308446>.
31. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS Patients. *European Radiology*. 2003;13(5):1179–1184. Available at: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12695843>.
32. Roger PM, Vandebos F, Pugliese P, et al. Persistence of *Pneumocystis carinii* after effective treatment of P. carinii pneumonia is not related to relapse or survival among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1998;26(2):509–510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9502487>.
33. Torres J, Goldman M, Wheat LJ, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: a blinded comparison to standard methods. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):141–145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619742>.
34. Larsen HH, Masur H, Kovacs JA, et al. Development and evaluation of a quantitative, touch-down, real-time PCR assay for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):490–494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825961>.
35. Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2004;189(9):1679–1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15116305>.
36. Pisculli ML, Sax PE. Use of a serum beta-glucan assay for diagnosis of HIV-related *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with negative microscopic examination results. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1928–1930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540807>.

37. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):197–202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690628>.
38. Li WJ, Guo YL, Liu TJ, Wang K, Kong JL. Diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia using serum (1-3)-beta-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis*. 2015;7(12):2214–2225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26793343>.
39. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):259–265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20572759>.
40. Pliquet RU, Asbe-Vollkopf A, Hauser PM, et al. A *Pneumocystis jirovecii* pneumonia outbreak in a single kidney transplant center: role of cytomegalovirus co-infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2429–2437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402816>.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38 Suppl 5(Suppl5):1–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2524643>.
42. Heald A, Flepp M, Chave JP, et al. Treatment for cerebral toxoplasmosis protects against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. The Swiss HIV Cohort Study. *Ann Intern Med*. 1991;115(10):760–763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1929023>.
43. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al; with the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995;332(11):693–699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854375>.
44. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, et al; with the The Dutch AIDS Treatment Group. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1836–1841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360145>.
45. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al; with Dutch AIDS Treatment Group. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1632–1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769306>.
46. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al; with Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS(CPCRA). A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):775–783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589887>.
47. 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(2):106–111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351371>.
48. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al; with AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1842–1848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1448121>.

49. Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(4):337–343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015150>.
50. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis*. 2001;184(8):992–997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574913>.
51. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-epyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1995;122(10):755–761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717598>.
52. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1995;20(3):531–541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756472>.
53. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1514–1520. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8479488>.
54. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis*. 1999;180(2):369–376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395851>.
55. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al; with Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med*. 1998;339(26):1889–1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862944>.
56. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1301–1306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219064>.
57. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*. 2000;182(2):611–615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915098>.
58. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis*. 2000;181(5):1635–1642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823763>.
59. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1999;353(9148):201–203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923876>.

60. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al; with the EuroSIDA Study Group. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet*. 1999;353(9161):1293–1298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10218526>.
61. Yangco BG, Von Bargen JC, Moorman AC, Holmberg SD; with the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Discontinuation of chemoprophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;132(3):201–205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651600>.
62. Furrer H, Opravil M, Rossi M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS*. 2001;15(4):501–507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242147>.
63. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS*. 1999;13(13):1647–1651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509565>.
64. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al; with the Grupo de Estudio del SIDA 04/98. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2001;344(3):159–167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172138>.
65. Green H, Hay P, Dunn DT, McCormack S, Investigators S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2004;5(4):278–283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236617>.
66. Furrer H, for the OI working group of COHERE in EuroCoord. HIV Replication is a Major Predictor of Primary and Recurrent *Pneumocystis* Pneumonia – Implications for Prophylaxis Recommendations. Presented at: 15th European AIDS Conference; 2015; Barcelona.
67. Chaiwarith R, Praparattanapan J, Nuntachit N, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K. Discontinuation of primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients who had CD4+ cell count <200 cells/mm<sup>3</sup> but undetectable plasma HIV-1 RNA: an open-label randomized controlled trial. *AIDS Patient Care STDS*. 2013;27(2):71–76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23373662>.
68. D’Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jirovecii* pneumoniaphylaxis is not required with a CD4+ T-cell count <200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS*. 2007;21(13):1711–1715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690568>.
69. Miro J, Esteve A, Furrer H, Opportunistic Infection Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. Safety of Stopping Primary *T. gondii* Prophylaxis With Suppressed Viremia and CD4>100. Presented at: CROI; 2016; Boston, Massachusetts. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/safety-stopping-primary-t-gondii-prophylaxis-suppressed-viremia-and-cd4100>.
70. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1521–1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479489>.



71. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med.* 1996;124(9):792–802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610948>.
72. Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis.* 1994;170(4):912–917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930736>.
73. Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia containing *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS.* 2005;19(8):801–805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867494>.
74. Huang L, Crothers K, Atzori C, et al. Dihydropteroate synthase gene mutations in *Pneumocystis* and sulfa resistance. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(10):1721–1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504256>.
75. Stein CR, Poole C, Kazanjian P, Meshnick SR. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(10):1760–1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504261>.
76. Alvarez-Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, et al. Prevalence of dihydropteroate synthase genotypes before and after the introduction of combined antiretroviral therapy and their influence on the outcome of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68(1):60–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727472>.
77. Nielsen TL, Eeftinck Schattenkerk JK, Jensen BN, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized European multicenter open label study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(7):726–731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1613673>.
78. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1990;323(21):1451–1457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233917>.
79. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1990; 323(21):1500–1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2136587>.
80. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* 1990;113(1):14–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2190515>.
81. Gallant JE, Chaisson RE, Moore RD. The effect of adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia on mortality and subsequent complications. *Chest.* 1998;114(5):1258–1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823998>.
82. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006150(3):CD006150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856118>.

83. Medina I, Mills J, Leoung G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med.* 1990;323(12):776–782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2392131>.
84. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Infect Dis.* Jun1994;18(6):905–913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8086551>.
85. Toma E, Thorne A, Singer J, et al; with the CTN-PCP Study Group. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):524–530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9770152>.
86. Smego RA, Jr., Nagar S, Maloba B, Popara M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161(12):1529–1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427101>.
87. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al; with the Atovaquone Study Group. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1994;121(3):174–180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7880228>.
88. Conte JE, Jr., Chernoff D, Feigal DW, Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):203–209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197911>.
89. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med.* 1986;105(1):37–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3521428>.
90. Kim T, Kim SH, Park KH, et al. Clindamycin-primaquine versus pentamidine for the second-line treatment of pneumocystis pneumonia. *J Infect Chemother.* 2009;15(5):343–346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856077>.
91. Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(6):1282–1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858161>.
92. Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J. Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case series and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(1):63–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360286>.
93. Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):195–202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197910>.
94. Montgomery AB, Feigal DW, Jr., Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1068–1074. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7697233>.

95. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis.* 2001;183(9):1409–1412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294675>.
96. Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS.* 2003;17(1):73–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478071>.
97. Miller RF, Allen E, Copas A, Singer M, Edwards SG. Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax.* 2006;61(8):716–721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601092>.
98. Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest.* 2009;135(1):11–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719058>.
99. Andrade HB, Shinotsuka CR, da Silva IRF, et al. Highly active antiretroviral therapy for critically ill HIV patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186968. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29065165>.
100. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440326>.
101. Akgun KM, Miller RF. Critical Care in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(2):303–317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26974306>.
102. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in arandomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One.* 2010;5(7):e11416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617176>.
103. Roade Tato L, Burgos Cibrian J, Curran Fabregas A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(10):621–626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29187293>.
104. Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after *Pneumocystis* pneumonia: a cautionary case series. *AIDS.* 2009;23(13):1794–1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684486>.
105. Eeftinck Schattenkerk JK, Lange JM, van Steenwijk RP, Danner SA. Can the course of high dose cotrimoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS be shorter? A possible solution to the problem of cotrimoxazole toxicity. *J Intern Med.* 1990;227(5):359–362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2341830>.
106. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):495–499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6230976>.
107. Hughes WT, LaFon SW, Scott JD, Masur H. Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis.* 1995;171(5):1295–1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751706>.

108. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS*. 1992;6(3):301–305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1567574>.
109. Sattler FR, Frame P, Davis R, et al. Trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for moderate to severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a prospective, controlled multicenter investigation of the AIDS Clinical Trials Group Protocol 029/031. *J Infect Dis*. 1994;170(1):165–172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014493>.
110. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK, Service USPH, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Pt 2):435–478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617574>.
111. Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14(4):383–386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770540>.
112. Zellweger C, Opravil M, Bernasconi E, et al. Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis* pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS*. 2004;18(15):2047–2053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577626>.
113. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):645–651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12594647>.
114. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med*. 2001;344(3):168–174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11188837>.
115. Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in pregnancy. *Chest*. 2001;120(2):666–671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502676>.
116. Connelly RT, Lourwood DL. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 1994;14(4):424–429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7937279>.
117. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001;15(6):637–646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738517>.
118. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608–1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>.
119. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001;153(10):961–968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384952>.
120. Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, et al. Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? *Sexually Transmitted Infections*. 2001;77(6):441–443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714944>.

121. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-14):1–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1522835>.
122. Razavi B, Lund B, Allen BL, Schlesinger L. Failure of trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia with concurrent leucovorin use. *Infection.* 2002;30(1):41–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876516>.
123. Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN, Silverman WA. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics.* 1956;18(4):614–625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13370229>.
124. Albino JA, Shapiro JM. Respiratory failure in pregnancy due to *Pneumocystis carinii*: report of a successful outcome. *Obstet Gynecol.* 1994;83(5 Pt 2):823–824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8159362>.
125. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):657–662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2782348>.
126. Koonin LM, Ellerbrock TV, Atrash HK, et al. Pregnancy-associated deaths due to AIDS in the United States. *JAMA.* 1989;261(9):1306–1309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2783746>.
127. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(4):413–417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7124859>.
128. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385–392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091360>.
129. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology.* 1997;56(5):335–340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451758>.
130. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003;40(6):624–628. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14577813>.
131. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16712713>.
132. Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(4):299–315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3530584>.
133. Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F. Dapsone therapy for malaria during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Drug Saf.* 2004;27(9):633–648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15230645>.
134. Newman RD, Parise ME, Slutsker L, Nahlen B, Steketee RW. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2003;8(6):488–506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791054>.

135. Thornton YS, Bowe ET. Neonatal hyperbilirubinemia after treatment of maternal leprosy. *South Med J*. 1989;82(5):668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717998>.
136. Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf*. 2006;1(1):1–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690910>.
137. Harstad TW, Little BB, Bawdon RE, Knoll K, Roe D, Gilstrap LC, 3rd. Embryofetal effects of pentamidine isethionate administered to pregnant Sprague-Dawley rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):912–916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403167>.

## Токсоплазмозний енцефаліт

(останні зміни внесено 25 липня 2017 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

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

### Епідеміологічні характеристики

Частота випадків наявності антитіл до *Toxoplasma* у сироватці крові істотно варіюється залежно від географічного розташування – від 11% у США до 50–80% у деяких країнах Європи, Латинської Америки та Африки (4–6). До впровадження АРТ частота виникнення нових випадків ТЕ протягом 12 місяців у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією та наявністю антитіл до *T. gondii* у сироватці крові, які не отримували профілактики із застосуванням належних лікарських засобів, становила 33%. Частота виникнення випадків токсоплазмозу у пацієнтів без антитіл до *T. gondii* у сироватці крові є низькою. Причиною захворюваності на токсоплазмоз серед пацієнтів без антитіл у сироватці крові, імовірно, є один з трьох наступних варіантів:

- 1) наявність первинної інфекції;
- 2) реактивація латентного захворювання в осіб, у яких антитіла виробляються на нижчому за межу визначення рівні;
- 3) аналіз було проведено за допомогою методів із недостатнім рівнем чутливості (7, 8).

Клінічне захворювання нечасто спостерігають серед пацієнтів з кількістю клітин CD4 понад 200 клітин/мм<sup>3</sup>. До групи найбільшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup> (1, 3, 8, 9). Первинне інфікування можливе при вживанні м'яса без достатньої термічної обробки, яке містить цисти, або через потрапляння в організм із котячого калу ооцист, які утворюють спори у зовнішньому середовищі, і цей процес займає принаймні 24 години. Нещодавно у США було встановлено, що споживання сирих молюсків, зокрема устриць та мідій, є фактором ризику виникнення гострої інфекції (10). У 50% осіб з підтвердженою первинною інфекцією фактори ризику ідентифікувати не вдається (11). Пацієнти можуть бути інфіковані паразитом навіть за відсутності типових факторів ризику інфікування у їхньому епідеміологічному анамнезі. Мікроорганізм не передається від людини до людини.

### Клінічні прояви

У пацієнтів, хворих на СНІД, найчастішими клінічними проявами захворювання, збудниками якого є *T. gondii*, є вогнищевий енцефаліт із головним болем, порушенням свідомості, моторною слабкістю та лихоманкою (1, 3, 9). Також можливою є наявність і невогнищевих проявів, зокрема лише неспецифічного головного болю та психопатологічної симптоматики\*. При фізикальному обстеженні можливим є виявлення вогнищевих неврологічних симптомів. За відсутності належного лікування захворювання прогресує: виникають судоми, сопор, кома з подальшим летальним наслідком. Зрідка у пацієнтів, хворих на СНІД, спостерігають хоріоретиніт, пневмонію та ознаки ураження інших органів і систем\*\*. На знімках за результатами КТ або контрастної магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку зазвичай виявляють множинні некротичні вогнища, підсилені контрастом, у сірій речовині, корі або базальних гангліях, часто асоційовані із набряком (1, 9, 12–14). Також при токсоплазмозі можливим є виявлення на знімках одного вогнища у головному мозку або дисемінованого енцефаліту без ознак вогнищ у головному мозку (15). Така форма захворювання швидко прогресує та має летальний наслідок.

#### Коментар робочої групи:

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

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

## Діагностика

Майже в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ТЕ у сироватці крові виявляють антитіла імуноглобуліну класу G (IgG) до токсоплазми (1, 3, 9, 16). За відсутності антитіл IgG діагноз «токсоплазмоз» є малоімовірним, проте його не можна виключити. Антитіла імуноглобуліну класу M (IgM) до токсоплазми зазвичай відсутні. Кількісне визначення титру не допомагає у діагностиці.

Для підтвердження діагнозу ТЕ необхідна наявність відповідного клінічного синдрому, виявлення одного або більше вогнищ методами КТ, МРТ чи іншими методами нейровізуалізації, а також виявлення мікроорганізму у клінічному зразку. За результатами обстежень КТ і МРТ зазвичай виявляють вогнища у вигляді кільця, розташовані переважно у базальних гангліях\*. При діагностиці ТЕ МРТ має кращу чутливість, ніж КТ. Позитронно-емісійна томографія (13) або однофотонна емісійна КТ (14) можуть бути корисними для диференційної діагностики ТЕ та виявлення первинної лімфоми у центральній нервовій системі (ЦНС), але жоден з цих методів візуалізації не є специфічним\*\*. Для виявлення мікроорганізмів при ТЕ необхідним є проведення біопсії головного мозку; щоб отримати зразок найчастіше проводять голкову стереотаксичну біопсію під контролем за допомогою КТ. Для ідентифікації *T. Gondii* можна використовувати забарвлення гематоксиліном та еозином, але чутливість цього методу істотно підвищується при використанні для забарвлення імунопероксидази та проведенні дослідження у спеціалізованій лабораторії (17). Якщо дозволяє стан хворого, при первинному обстеженні або пізніше, особливо у разі невдачі емпірично призначеної терапії, слід провести люмбальну пункцію для отримання ліквору та проведення ПЛР з метою виявлення *T. gondii*, а також цитологічного і культурального дослідження для виявлення криптококового антигену, проведення ПЛР для виявлення *Mycobacterium tuberculosis*, вірусу Епштейна–Барра та вірусу Джона Каннінгема (JC-вірусу). Виявлення *T. gondii* методом ПЛР у зразках спинномозкової рідини (СМР) характеризується високою специфічністю (96–100%), але низькою чутливістю (50%), особливо після початку специфічної терапії (18–20)\*\*\*.

Диференційна діагностика вогнищезового неврологічного захворювання у пацієнта, хворого на СНІД, полягає у виключенні наявності первинної лімфоми ЦНС та прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). Якщо відсутні ознаки СВІС, ПМЛ (за виключенням лімфоми) можна діагностувати за результатами візуалізаційних обстежень. Вогнища при ПМЛ типово локалізуються у білій, а не у сірій речовині, не контрастуються та не мають масового ефекту. Менш поширеною причиною виникнення вогнищезового неврологічного захворювання у пацієнтів, хворих на СНІД, є мікобактеріальні інфекції (особливо ТБ), грибокві інфекції, як-от криптококоз, хвороба Чагаса та піогенний абсцес головного мозку, особливо у людей, які вживають наркотики ін'єкційно (ЛВНІ).

За відсутності ймовірного альтернативного діагнозу більшість лікарів спочатку покладаються на емпіричну діагностику, тобто наявність об'єктивної відповіді на специфічну терапію проти *T. gondii* з покращенням клінічних або рентгенологічних показників. Проведення біопсії головного мозку рекомендовано за відсутності відповіді на специфічну терапію. Хоча біопсію слід провести раніше, якщо результати нейровізуалізації, серологічних обстежень чи дослідження зразків СМР за методом ПЛР є негативними та/або свідчать про відсутність токсоплазмозу, але наявність захворювання іншої етіології. У пацієнтів з контрастними вогнищами виявлення вірусу Епштейна–Барра та JC-вірусу методом ПЛР у зразках СМР із високою ймовірністю свідчить про наявність лімфом ЦНС (21, 22) або ПМЛ (23) відповідно.

**Коментар робочої групи:** враховуючи рівень поширеності, в Україні ТБ є найбільш частим захворюванням, з яким слід проводити диференціальну діагностику токсоплазмозу.

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



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

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

### **Запобігання зараженню**

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід проводити обстеження на антитіла IgG до *T. gondii* одразу після встановлення діагнозу ВІЛ для виявлення латентної інфекції (**ВІІ**). Також пацієнтів слід проконсультувати щодо потенційних джерел інфікування токсоплазмозом, особливо за відсутності антитіл IgG до *T. gondii*.

Для зниження ризику зараження токсоплазмозом ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід рекомендувати не вживати сире або недостатньо термічно оброблене м'ясо (баранину, яловичину, свинину або оленину), а також не споживати сирі молюски, зокрема устриці та мідії (**ВІІ**). Баранину, яловичину, оленину та свинину слід готувати до досягнення температури всередині шматка 165–170°F або 74–76°C (24) (за термічної обробки при температурі 74–76°C м'ясо втрачає рожеве забарвлення у розрізі, що можна вважати практичним показником досягнення необхідної температури приготування). Для зниження ризику зараження токсоплазмозом ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід ретельно мити руки після контакту з сирим м'ясом, робіт в саду або інших контактів із ґрунтом; також їм слід добре мити фрукти та овочі, які вони планують вживати у сирому вигляді (**ВІІ**). ВІЛ-інфікованим пацієнтам з серонегативним статусом до *T. gondii*, які мають котів, слід порадити доручити щоденний догляд за котячим лотком іншій людині, що не є вагітною та має негативний ВІЛ-статус. Якщо такі пацієнти вимушені чистити котячий туалет самостійно, їм слід ретельно мити руки після цього (**ВІІ**). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід радити не випускати кішку з дому, а також не торкатись і не приводити додому бродячих кішок (**ВІІ**). Кішок слід годувати сухим чи консервованим кормом або натуральною їжею, яка пройшла належну термічну обробку; сире м'ясо та м'ясо без належної термічної обробки давати не можна (**ВІІ**). Не слід радити пацієнту позбутись кішки або перевірити її на токсоплазмоз (**АІІ**).

### **Профілактика захворювання**

#### *Показання для первинної профілактики*

Пацієнтам з наявністю антитіл до *T. gondii* та кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> слід призначати профілактику ТЕ (**АІІ**) (25, 26). Усі пацієнти з ризиком захворювання на токсоплазмоз також мають ризик розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, тому вони мають отримувати профілактику ПП. Тактика ведення наступна: пацієнти, які отримують TMP-SMX або атоваквон для профілактики ПП, не потребують призначення додаткових лікарських засобів; пацієнтам, які отримують дапсон, слід додати до схеми піриметамін+лейковорин або перевести їх на TMP-SMX чи атоваквон; пацієнтів, які отримують пентамідин у формі аерозолі, слід, за можливості, перевести на режим, який також має антитоксоплазмозну дію, тобто на схему із вмістом TMP-SMX або атоваквону. У пацієнтів, яким призначено піриметамін (плюс лейковорин) через неможливість використання інших альтернатив, такий режим може мати певну ефективність у первинній профілактиці (**СІІ**) (8).

Застосування TMP-SMX у формі таблеток з подвійним дозуванням – засобу, якому надають перевагу при профілактиці ПП, – є ефективним і щодо ТЕ, отже його призначення рекомендовано у профілактичній терапії (**АII**). Прийом TMP-SMX подвійного дозування по одній таблетці тричі на тиждень є альтернативною схемою (**ВIII**). Якщо пацієнт має непереносимість TMP-SMX, рекомендованою альтернативою є призначення дапсону-піриметаміну та лейковорину – схеми, яка є ефективною також і при ПП (**ВI**) (27–29). Атоваквон, окремо або у комбінації з піриметаміном/лейковорином, є дієвою схемою при ПП, призначення якої також можна розглядати і у випадку токсоплазмозу (**СIII**). Пентамідин у формі аерозолі не захищає від ТЕ і **не рекомендований** до застосування для запобігання токсоплазмозу (**АI**) (25, 30).

#### *Показання для припинення первинної профілактики*

Профілактику ТЕ у дорослих та підлітків, які отримують АРТ, слід припинити після стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом понад 3 місяців (**АI**). За даними численних обсерваційних досліджень (31–33) та двох рандомізованих досліджень (34, 35), первинну профілактику ТЕ можна припинити з мінімальним ризиком розвитку ТЕ у пацієнтів, в яких на фоні АРТ відзначають стабільне підвищення показника кількості клітин CD4 з  $<200$  до  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом понад 3 місяців. Більшість залучених до цих досліджень пацієнтів отримували терапію із застосуванням інгібіторів протеази (ІП) ВІЛ, медіана показника кількості клітин CD4 на час припинення профілактики становила  $>300$  клітин/мм<sup>3</sup>. На час припинення профілактики у більшості пацієнтів зберігалось пригнічення вмісту РНК ВІЛ до рівня, нижчого за межі визначення доступними методами дослідження; медіана тривалості спостереження становила від 7 до 22 місяців. Було досліджено збільшення показника кількості клітин CD4 до  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup>, оскільки схеми, які використовують для профілактики ТЕ, також ефективні у профілактиці ПП, а ризик розвитку ПП у пацієнтів, які не отримують лікування, зростає при кількості клітин CD4  $<200$  клітин/мм<sup>3</sup>. Отже, рекомендовано припинення профілактики після стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup>. Після стабілізації кількості клітин CD4 на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом понад 3 місяців первинну профілактику ТЕ слід припинити, оскільки вона не забезпечує додаткової користі щодо запобігання токсоплазмозу, а лише збільшує медикаментозне навантаження, ризик токсичного впливу та взаємодії лікарських засобів, вірогідність появи патогенних мікроорганізмів, резистентних до протимікробних засобів, і вартість лікування.

За даними комбінованого аналізу 10 європейських когортних досліджень було виявлено низьку частоту захворювання на ТЕ серед пацієнтів з кількістю клітин CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> та вірусним навантаженням РНК ВІЛ у плазмі крові  $<400$  копій/мл на фоні АРТ, які припинили або ніколи не отримували профілактику ТЕ, що свідчить про можливість безпечного припинення первинної профілактики ТЕ у пацієнтів з кількістю клітин CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> та рівнем РНК ВІЛ у плазмі крові нижче за межі визначення доступними методами дослідження (36). Подібні спостереження стосуються припинення первинної або вторинної профілактики ПП (36–38). Обсяг даних для надання конкретних рекомендацій є недостатнім, проте можна розглянути підхід до припинення первинної профілактики у пацієнтів з кількістю клітин CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо рівень РНК ВІЛ у плазмі крові залишається нижчим за межі виявлення протягом принаймні 3–6 місяців (**ВII**) (36).

#### **Лікування**

Рекомендована терапія першого ряду ТЕ ґрунтується на комбінації препаратів піриметамін+сульфадіазин+лейковорин (**АI**) (2, 39–41). Піриметамін проникає у паренхіму мозку навіть за відсутності запалення (42). Лейковорин знижує ймовірність розвитку мієлотоксичності, асоційованої з прийомом піриметаміну (43). Піриметамін+кліндаміцин+лейковорин (**АI**) (39, 40) – рекомендована альтернативна схема лікування для пацієнтів з ТЕ, які не переносять сульфадіазин, або за відсутності відповіді на терапію першого ряду. Така схема не є ефективною щодо ПП, отже, при її застосуванні слід призначати додаткову терапію для запобігання ПП (**АII**) (див. інформацію у підрозділі «Профілактика рецидиву»).

За результатами невеликого дослідження із залученням 77 пацієнтів відзначено, що схема із застосуванням TMP-SMX є ефективною та має кращий профіль переносимості, ніж схеми із вмістом піриметамін-сульфадіазину (44). Тоді як за даними інших відкритих обсерваційних досліджень повідомляється про їхню однакову ефективність (45). Схема із вмістом TMP-SMX має нижчу ефективність *in vitro*, а досвід її застосування при токсоплазмозі у розвинутих країнах є обмеженим; проте у випадку недоступності піриметаміну або затримки його постачання слід використовувати TMP-SMX замість піриметамін-сульфадіазину або піриметамін-кліндаміцину (VI). Пацієнтам з алергією на сульфаніламід в анамнезі слід спробувати провести десенсибілізацію сульфону на основі однієї з кількох рекомендованих стратегій (VI) (46–51). Протягом періоду десенсибілізації слід вводити атоваквон окремо або з піриметаміном до досягнення терапевтичних доз TMP-SMX (СIII).

Для пацієнтів, які не можуть приймати лікарські засоби перорально, відсутні належним чином досліджені варіанти лікування. Не існує лікарських форм піриметаміну для парентерального введення, а єдиним загальнодоступним сульфаніламідом є сульфаметоксазол, компонент TMP-SMX. Деякі фахівці застосовують TMP-SMX для парентерального введення (VI) або піриметамін для перорального прийому + кліндаміцин для парентерального введення (СIII) у терапії першого ряду для пацієнтів із тяжкою формою захворювання, які потребують парентеральної терапії.

Призначення схеми атоваквон (з їжею або з пероральними харчовими добавками)+ піриметамін+лейковорин або атоваквон+сульфадіазин чи застосування атоваквону як монопрепарату (для пацієнтів з непереносимістю як піриметаміну, так і сульфадіазину) є ефективним у лікуванні ТЕ, хоча відносна ефективність порівняно з попередніми схемами невідома (VII) (52, 53, 54). При окремому застосуванні атоваквону слід враховувати, що абсорбція препарату у різних пацієнтів істотно варіює; вміст у плазмі крові >18,5 мкг/мл асоціюється з покращенням відповіді на лікування, але визначення цього показника у реальних клінічних умовах є неможливим (53–55).

За результатами досліджень у малих когортах та даними щодо окремих випадків або серій випадків, є повідомлення про ефективне лікування пацієнтів, хворих на ТЕ, з використанням таких схем: азитроміцин+піриметамін+лейковорин (СII) (56, 57); кларитроміцин+піриметамін+лейковорин (СIII) (58); 5-фторурацил+кліндаміцин (СIII) (59); дапсон+піриметамін+лейковорин (СIII) (60); міноциклін або доксициклін у комбінації з піриметаміном та лейковорином або сульфадіазиним чи кларитроміцином (СIII) (61, 62). Хоча кларитроміцин, за даними єдиного опублікованого дослідження, застосовували у дозі 1 г двічі на добу, прийом препарату в дозах >500 мг асоціювався із зростанням показників смертності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували лікування при дисемінованому захворюванні комплексу *Mycobacterium avium* (MAC). Застосування кларитроміцину в дозі >500 мг двічі на добу **не рекомендовано** (VIII).

Клінічну відповідь на терапію, призначену через загострення захворювання, спостерігають у 90% пацієнтів, хворих на ТЕ, протягом 14 днів після початку належного лікування токсоплазмозу (2). Причини невдачі терапії не визначено; невідомо, зумовлені такі невдачі недотриманням рекомендацій чи іншими факторами, наприклад, протимікробною резистентністю збудника. Лікування ТЕ слід продовжувати за наявності покращення клінічних або радіологічних показників протягом щонайменше 6 тижнів (VII) (1–4). Призначення тривалішого курсу може бути доцільним при поширеному захворюванні за клінічними чи рентгенологічними ознаками або при неповній відповіді на терапію через 6 тижнів. Після завершення лікування гострої фази захворювання всім пацієнтам слід продовжувати постійну підтримувальну терапію, як зазначено нижче (див. підрозділ «Профілактика рецидиву»). Радіологічним показником ефективності лікування є повне зникнення вогнищ за розміром, контрастним підсиленням і пов'язаним з ними набряком, хоча залишкові ураження, що підсилюють контраст, можуть зберігатися протягом

тривалого часу. Допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів, як-от дексаметазон, слід призначати лише пацієнтам, хворим на ТЕ, за наявності клінічних показань через мас-ефект, пов'язаний з наявністю локальних вогнищ або набряків (ВІІ). При застосуванні кортикостероїдів необхідна обережність при встановленні діагнозу токсоплазмозу ЦНС за результатом відповіді на лікування, оскільки при первинній лімфомі ЦНС можливою є клінічна та радіологічна відповідь на прийом кортикостероїдів; необхідним є проведення постійного моніторингу стану пацієнтів при зниженні дози кортикостероїдів. Крім того, кортикостероїди слід відмінити одразу, щойно це клінічно доцільно, враховуючи їх здатність призводити до імуносупресії. Важливим є проведення ретельного моніторингу стану пацієнтів, які отримують кортикостероїди, для своєчасного виявлення інших ОІ, зокрема цитомегаловірусного ретиніту і ТБ.

Пацієнтам, хворим на ТЕ, з епілепсією в анамнезі слід призначати протисудомні засоби (АІІ), але їх **не слід застосовувати** з метою профілактики у терапії всіх пацієнтів (ВІІ). У разі призначення протисудомних засобів їх слід застосовувати принаймні протягом усього періоду гострого перебігу захворювання.

#### *Особливості початку АРТ*

Відсутні дані, на яких могли б ґрунтуватись рекомендації щодо початку АРТ у пацієнтів, хворих на ТЕ. Проте більшість лікарів вважають за доцільне починати АРТ через 2–3 тижні після діагностування токсоплазмозу (СІІ), враховуючи, що у контрольованому дослідженні, проведеному із залученням 282 пацієнтів, хворих на ОІ, окрім ТБ (з них лише 5% пацієнтів, хворих на токсоплазмоз), було відзначено меншу частоту виникнення випадків прогресування СНІДу або смерті (вторинний кінцевий критерій дослідження) у групі пацієнтів, яким АРТ було призначено раніше (медіана періоду – 12 днів після початку лікування ОІ), порівняно до показників у групі з відкладеною АРТ (медіана періоду – 45 днів) (63).

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

Зміна титру антитіл не є діагностичним критерієм для моніторингу відповіді на терапію. У пацієнтів, хворих на ТЕ, необхідно проводити постійний моніторинг для своєчасного виявлення побічних реакцій, покращення клінічних та радіологічних показників (АІІ). Часті ознаки токсичного впливу піриметаміну, як-от шкірні висипання, нудота, пригнічення функцій кісткового мозку (нейтропенія, анемія і тромбоцитопенія), можна купірувати збільшенням дози лейковорину до 10, 25 або 50 мг з прийомом 4 рази на добу (СІІ).

Частими ознаками токсичного впливу сульфадіазину є шкірні висипання, лихоманка, лейкопенія, гепатит, нудота, блювання, діарея, ниркова недостатність та кристалурія. Частими ознаками токсичного впливу кліндаміцину є лихоманка, шкірні висипання, нудота, діарея (зокрема псевдомембранозний коліт або діарея, асоційована із токсинами *Clostridium difficile*) та гепатотоксичність. Частими ознаками токсичного впливу TMP-SMX є шкірні висипання, лихоманка, лейкопенія, тромбоцитопенія та гепатотоксичність. Частими ознаками токсичного впливу атоваквону є нудота, блювання, діарея, шкірні висипання, головний біль, гіперглікемія та лихоманка. Слід ретельно оцінювати можливість взаємодії лікарських засобів протисудомної та антиретровірусної дії; за потреби необхідно провести коригування дози або призначити інший протисудомний засіб.

У поодиноких випадках спостерігали симптоми СВІС, асоційовані з ТЕ (приблизно 5% у кожному повідомленні) (65, 67, 68). Через незначну поширеність симптомів СВІС, асоційованих із ТЕ, розробити рекомендації з лікування у таких випадках важко.

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Наполегливо рекомендовано розглянути можливість проведення біопсії мозку у пацієнтів, яким її не проводили до початку лікування і у яких відсутня відповідь на початкову терапію ТЕ (ВІІ), визначену як погіршення клінічних чи радіологічних показників протягом першого тижня всупереч адекватній терапії, або у яких відсутнє покращення клінічних

показників через 10–14 днів. Доцільність переведення пацієнта на альтернативну терапію, описану вище, слід розглядати у разі підтвердження діагнозу ТЕ за результатами гістологічного дослідження біоптату головного мозку або отримання позитивного результату щодо наявності *T. gondii* методом ПЛР у зразку СМР (**ВІІ**). Для пацієнтів, які дотримуються рекомендованого терапевтичного режиму, рецидиви захворювання при отриманні вторинної профілактики за наявності початкової відповіді на лікування за клінічними або радіологічними показниками не характерні.

## Профілактика рецидиву

### *Показання для вторинної профілактики*

Пацієнтам, які завершили курс лікування ТЕ першого ряду, слід призначити постійну підтримувальну супресивну терапію (**АІ**) (39, 40) аж до відновлення імунітету на фоні АРТ, що є підставою для відміни терапії. Комбінація піриметамін+сульфадіазин+лейковорин є дуже ефективною схемою для супресивної терапії пацієнтів, хворих на ТЕ (**АІ**), а також для профілактики ПП (**АІІ**). Хоча при стандартному режимі сульфадіазин приймають чотири рази на добу, дані фармакокінетичного дослідження свідчать про біоеквівалентність результатів прийому однакової добової дози два або чотири рази на добу (69), а дані обмеженого клінічного досвіду свідчать про ефективність прийому двічі на добу (70). Піриметамін+кліндаміцин часто застосовують у супресивній терапії пацієнтів, хворих на ТЕ, з непереносимістю сульфаніламідів (**ВІ**). Через високу частоту невдачі терапії при застосуванні нижчої дози (39) рекомендовано призначення кліндаміцину в дозі 600 мг через кожні 8 годин (**СІІ**). Оскільки така схема не забезпечує захисту від ПП (**АІІ**), необхідним є призначення додаткового лікарського засобу, наприклад, пентамідину у формі аерозолю. Атоваквон, окремо або у комбінації з піриметаміном чи сульфадіазинном, є ефективним як щодо ТЕ (54, 55), так і ПП (71) (**ВІІ**), але він суттєво дорожчий. За даними невеликого неконтрольованого дослідження, проведеного серед пацієнтів, які отримували АРТ протягом 13 місяців (медіана), можливим є застосування TMP-SMX у супресивній терапії для зменшення медикаментозного навантаження (72). Для пацієнтів, які отримують TMP-SMX, застосування цього препарату слід продовжувати у тривалій підтримувальній терапії у зниженій дозі – 1 таблетка подвійної дії двічі (**ВІІ**) або один раз на добу (**ВІІ**). Призначення меншого дозування може бути пов'язане з підвищенням ризику рецидиву і, якщо використовують дозування один раз на добу, може бути корисним поступовий перехід (наприклад, дозування по 1 таблетці подвійної дії двічі на добу під час терапії гострої фази захворювання протягом 4–6 тижнів з подальшим зниженням до 1 таблетки подвійної дії один раз на добу (**СІІ**) (44, 45, 72).

Попри відсутність даних щодо ефективності тривалої супресивної терапії за альтернативними схемами, наведеними вище, можна розглянути доцільність їх застосування за неможливості призначення рекомендованих препаратів (**СІІ**).

### *Показання для припинення вторинної профілактики*

Для дорослих та підлітків, які отримують постійну підтримувальну терапію ТЕ, ризик виникнення рецидиву ТЕ є незначним, якщо вони успішно завершили курс лікування ТЕ першого ряду, у них відсутні симптоми й ознаки ТЕ, а показник кількості клітин CD4 зберігається стабільним на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом 6 місяців на фоні АРТ (32, 35, 73, 74). Припинення постійної підтримувальної терапії у таких пацієнтів можна вважати виправданим, хоча і є повідомлення про окремі випадки рецидиву. Рекомендація ґрунтується на даних обсерваційних досліджень з обмеженою кількістю пацієнтів, даних одного рандомізованого клінічного дослідження та сукупності узагальнених численних даних, що свідчать про безпечність припинення вторинної профілактики інших ОІ на розвиненій стадії захворювання (**ВІ**). Серед заходів для визначення можливості припинення терапії окремі спеціалісти рекомендують проведення МРТ головного мозку для підтвердження відсутності вогнищ.

Вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) ТЕ слід поновити, якщо кількість клітин CD4 зменшується до рівня <200 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ).

#### *Термін поновлення первинної профілактики чи підтримувальної терапії*

Первинну профілактику слід поновити, якщо кількість клітин CD4 знижується до <100 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ) незалежно від рівня вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові. За результатами дослідження COHERE, первинну профілактику, можливо, не слід починати повторно у пацієнтів з кількістю клітин CD4 від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup>, у яких рівень РНК ВІЛ у плазмі крові був нижчим за межі виявлення протягом принаймні 3–6 місяців (ВІІ) (36, 37). У пацієнтів з кількістю клітин CD4 100–200 клітин/мм<sup>3</sup> та визначальним рівнем вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові необхідно знову запровадити профілактику ПІІ, що також забезпечить і профілактику токсоплазмозу.

Через відсутність публікацій щодо вивчення ризику виникнення рецидиву у пацієнтів, які припиняють постійну підтримувальну терапію ТЕ, коли кількість клітин CD4 становить від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup>, а рецидив ТЕ може призвести до ускладнень і потенційної загрози для життя, підтримувальну терапію слід відновити, якщо кількість клітин CD4 знижується до <200 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ) незалежно від рівня вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові (75).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Інформація щодо базового серологічного статусу *T. gondii* (вмісту IgG) у вагітної ВІЛ-інфікованої жінки має бути задокументована через ризик вродженого токсоплазмозу. Хоча перинатальна передача *T. gondii* зазвичай відбувається лише при гострій інфекції в імунокомпетентного хазяїна, існують повідомлення про випадки передачі при реактивації хронічної інфекції у ВІЛ-інфікованих жінок з прогресуючою імуносупресією (76, 77). Визначення серологічного статусу матері щодо токсоплазмозу на початку вагітності може бути корисним для попередження майбутніх ризиків та інтерпретації серологічних тестів, проведених на пізніх термінах вагітності, якщо є занепокоєння щодо наявності інфекції у матері та/або передачі її плоду.

Щоб розрізнити первинне інфікування *T. gondii* від хронічної інфекції проводяться численні серологічні дослідження, зокрема із визначенням вмісту антитіл IgG, IgM, IgA та IgE, здатності IgG зв'язуватись із специфічним антигеном, а також диференційні тести аглютинації (78, 79). Ведення ВІЛ-інфікованих жінок з підозрою або підтвердженим первинним інфікуванням *T. gondii* під час вагітності має здійснюватись сумісно із акушером-гінекологом чи іншим спеціалістом, здатним належним чином інтерпретувати результати лабораторних досліджень (ВІІІ) (79, 80) (наприклад, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasmosis Serology Laboratory; Palo Alto, CA; <http://www.pamf.org/serology/> за телефоном (650) 853-4828; або адресою [toxolab@pamf.org](mailto:toxolab@pamf.org); та National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study; Chicago, IL; <http://www.uchospitals.edu/specialties/infectious-diseases/toxoplasmosis/> за телефоном (773) 834-4131 та адресою [rmcleod@midway.uchicago.edu](mailto:rmcleod@midway.uchicago.edu)).

Особливості діагностики токсоплазмозу у жінок під час вагітності є подібними до таких у невагітних жінок.

Хоча перебіг інфекції у матері зазвичай безсимптомний, після 5–23-денного інкубаційного періоду можуть розвинути неспецифічні симптоми, зокрема лихоманка, втомлюваність, головний біль і міалгія. Паразитемія може подолати плацентарний бар'єр та призвести до інфікування плоду. Що стосується вродженого токсоплазмозу, то найвищий ризик передачі відзначають при гострій інфекції у матері порівняно до реактивації. Тоді як ризик передачі інфекції зростає зі збільшенням гестаційного віку, тяжкість наслідків для плода є більш вираженою, якщо плід інфіковано у ранньому періоді (81). Необхідно провести детальне УЗД плода ВІЛ-інфікованої жінки з підозрою на первинну або симптоматичну реактивацію під час вагітності, особливо оцінюючи наявність гідроцефалії, церебральних кальцинозів і

затримки росту (АШ) (79). Пренатальна діагностика потребує проведення амніоцентезу з ПЛР-тестуванням на ДНК *T. gondii* в амніотичній рідині (82). Амніоцентез не підвищує ризик перинатальної передачі ВІЛ, особливо у жінок, які отримують високоактивну АРТ (83). Таким чином, проведення ПЛР-тестування амніотичної рідини під час вагітності можна розглянути у жінок, які отримують АРТ і мають серологічні ознаки нещодавно перенесеної інфекції, у жінок з підозрою на реактивацію латентної форми інфекції під час вагітності та у жінок, в яких результати УЗД плода свідчать про наявність інфекції *T. gondii* (ВШ) (79). Слід уникати ПЛР-тестування амніотичної рідини на *T. gondii* у терміні вагітності менше 18 тижнів для зведення до мінімуму ризику отримання хибнонегативних результатів (84). Оскільки ризик передачі хронічної інфекції у стадії ремісії під час вагітності є низьким, планове обстеження плода на інфекцію за допомогою амніоцентезу не показано.

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки клінічної настанови, профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини здійснюється відповідно до чинного галузевого стандарту медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України від 26.04.2022 №692.*

Педіатрів слід інформувати про наявність у ВІЛ-інфікованої матері підозри або підтвердженої інфекції *T. gondii* для проведення обстеження новонароджених на вроджене інфікування (АШ).

Показання до лікування через наявність *T. gondii* під час вагітності мають ґрунтуватися на підтвердженні або підозрі захворювання у матері та визначенні ризику передачі збудника від матері до плоду. Цінність стандартних програм скринінгу на токсоплазмоз обговорюється у США, проте вона є загальновизнаною в інших країнах. У таких країнах як Франція, де вагітних жінок повсюдно обстежують і лікують, повідомляють, що інфіковані новонароджені мають переважно легку форму захворювання, і лише у поодиноких випадках – тяжку. Навпаки, у країнах без стандартної програми скринінгу (наприклад, США) інфіковані новонароджені мають переважно тяжку форму захворювання (85).

У вагітних ВІЛ-інфікованих жінок з ознаками первинної інфекції токсоплазмозу без ТЕ необхідно проводити обстеження, а при подальшому веденні вагітності враховувати результати консультації з відповідними спеціалістами (ВШ). За даними досліджень, опублікованими з 2007 року, необхідним є призначення підтримувальної терапії токсоплазмозу під час вагітності для зниження ризику вертикальної передачі та зменшення тяжкості клінічних ознак у новонароджених (86–89). У разі виявлення первинної інфекції під час вагітності рекомендовано призначення спіраміцину для запобігання вродженій передачі. Спіраміцин не є комерційно доступним у США, але його можна отримати безкоштовно після консультації з PAMF-TSL за номером телефону (650) 853-4828 або у США (Chicago, IL), звернувшись до National Collaborative Treatment Trial Study (NCCTS) за номером телефону (773) 834-4152 через FDA США за номером телефону (301) 796-1400. Його призначають перорально по 1,0 г (або 3 млн ОД) кожні 8 год (загальна добова доза становить 3 г або 9 млн ОД). Спіраміцин не є тератогенним, не лікує інфекцію у плода і насамперед показаний для профілактики виникнення вад розвитку плоду. Застосування спіраміцину слід продовжувати до пологів у жінок із незначною підозрою на внутрішньоутробну інфекцію або у жінок із задокументованими негативними результатами ПЛР амніотичної рідини та негативними результатами УЗД під час подальшого спостереження.

Вагітним жінкам із серйозною підозрою на внутрішньоутробну інфекцію рекомендовано призначення схеми піриметамін/сульфадіазин/лейковорин: жінкам з підозрою на інфікування у терміні  $\geq 18$  тижнів вагітності (90), жінкам з позитивним результатом ПЛР-тестування амніотичної рідини або жінкам з результатами УЗД, які свідчать про вроджений токсоплазмоз. Піриметамін не слід використовувати у першому триместрі через тератогенність. Застосування комбінації піриметаміну і сульфадіазину може зменшити тяжкість захворювання.

Лікування вагітної жінки, хворої на ТЕ, здійснюється за тими ж принципами, що і для популяції дорослих осіб (VIII), зокрема із застосуванням схеми піриметамін+сульфадіазин+лейковорин (AI) (2, 39–41). Вважається також, що використання такої схеми запобігає передачі *T. gondii* від матері до дитини та може бути терапевтичною для ураженого плода (79).

Хоча використання піриметаміну асоціюється із вадами розвитку плода у тварин, дані, отримані для людини, не свідчать про підвищення такого ризику, отже, його можна призначати жінкам у першому триместрі вагітності (77, 91–94). Застосування сульфадіазину також вважається безпечним під час вагітності (95). За даними рандомізованого контрольованого дослідження, оприлюдненими у 1956 році, при профілактичному введенні передчасно народженим дітям пеніциліну/сульфісоксазолу вірогідно зростає ризик летального наслідку, зокрема через ядерну жовтяницю, порівняно до показників у дітей, які отримували окситетрациклін (96). Враховуючи ці дані, виникає певне занепокоєння щодо ризику розвитку ядерної жовтяниці у новонароджених, чії матері отримували сульфаніламідів (зокрема сульфадіазин) незадовго до пологів, хоча на сьогодні відсутні дані сучасних досліджень, які б свідчили про наявність зв'язку між отриманням сульфаніламідів матір'ю у третьому триместрі вагітності та смертністю або виникненням ядерної жовтяниці у новонароджених.

Рекомендованим альтернативним режимом для пацієнок, хворих на ТЕ, з непереносимістю терапію першого ряду, а також у разі відсутності відповіді на лікування за схемою першого ряду, є піриметамін+кліндаміцин+лейковорин (AI) (39, 40). Застосування кліндаміцину під час вагітності вважають безпечним. За показаннями можна використовувати атоваквон. Дані щодо застосування атоваквону у людей є обмеженими, проте у доклінічних дослідженнях не було відзначено виникнення токсичності (92).

TMP-SMX можна призначати для первинної профілактики ТЕ, так само як і ПП (AIII). Слід співставити ризики застосування TMP-SMX у першому триместрі, наведені у розділі «Пневмоцистна пневмонія», та ризики, пов'язані з ТЕ. Показання для призначення вторинної профілактики є такими ж, як і для невагітних жінок. Як було зазначено вище, застосування піриметаміну та сульфадіазину під час вагітності вважається безпечним. Жінкам з непереносимістю сульфаніламідів можна призначати кліндаміцин замість сульфадіазину. Відомо, що дапсон проникає крізь плаценту (97, 98). Протягом декількох останніх десятиріч дапсон (для первинної профілактики) безпечно застосовували під час вагітності для лікування прокази, малярії та різних дерматологічних захворювань (98, 99). За умови призначення довготривалої терапії існує ризик помірної гемолізу у матері та потенційний, хоча надзвичайно низький, ризик гемолітичної анемії у плода із дефіцитом Г6ФД (79).

При наданні допомоги ВІЛ-інфікованим жінкам репродуктивного віку слід радити пацієнткам відкласти планування вагітності до моменту безпечної відміни профілактики ТЕ (VIII).

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

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

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

- Пацієнти з наявністю IgG до *T. gondii* та кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (AII).

**Примітка.** Усі схеми, рекомендовані для запобігання першому епізоду токсоплазмозу, ефективні також у профілактиці ПП.



#### *Рекомендована схема*

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

#### *Альтернативні схеми*

- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, тричі на тиждень (BIII); або
- TMP-SMX, 1 доза, п/о, щоденно (BIII); або
- Дапсон<sup>a</sup> в дозі 50 мг на добу, п/о + (піриметамін в дозі 50 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, 1 раз на тиждень (VI); або
- (Дапсон<sup>a</sup> в дозі 200 мг + піриметамін в дозі 75 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, 1 раз на тиждень (VI); або
- Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 1500 мг, п/о, щоденно (CIII); або
- (Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 1500 мг + піриметамін в дозі 25 мг + лейковорин в дозі 10 мг), п/о, щоденно (CIII).

#### *Показання для припинення первинної профілактики*

- Стабілізація показника кількості клітин CD4 на рівні >200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом принаймні 3 місяців на фоні АРТ (AI).
- Можна розглянути при кількості клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм<sup>3</sup>, коли показник РНК ВІЛ залишається нижче порогу виявлення принаймні 3–6 місяців (VI).

#### *Показання для поновлення первинної профілактики*

- Кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (AIII).

### **Лікування ТЕ**

#### *Рекомендована схема (AI)*

- Піриметамін в дозі 200 мг п/о одноразово; наступну дозу визначають з урахуванням маси тіла:
  - маса тіла ≤60 кг: піриметамін в дозі 50 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин в дозі 1000 мг, п/о, кожні 6 годин + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно (можливим є збільшення дози до 50 мг з прийомом один або два рази на добу);
  - маса тіла >60 кг: піриметамін в дозі 75 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин в дозі 1500 мг, п/о, кожні 6 годин + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно (можливим є збільшення дози до 50 мг з прийомом один або два рази на добу).

**Примітка.** У випадку недоступності піриметаміну або затримки його постачання слід використовувати TMP-SMX замість піриметамін-сульфадіазину (VI). Пацієнтам з алергією на сульфаніламід в анамнезі слід спробувати провести десенсибілізацію сульфону на основі однієї з кількох рекомендованих стратегій (VI) (46–51). Атоваквон слід застосовувати до досягнення терапевтичних доз TMP-SMX (CIII).

#### *Альтернативні схеми*

- Піриметамін (лейковорин)<sup>b</sup> + кліндаміцин в дозі 600 мг, в/в або п/о, через кожні 6 годин (AI); схема рекомендована пацієнтам з непереносимістю сульфадіазину або з відсутністю відповіді на піриметамін-сульфадіазин; слід додати ще один компонент для профілактики ПП; або
- TMP-SMX (TMP в дозі 5 мг/кг та SMX в дозі 25 мг/кг), в/в або п/о, двічі на добу (VI); або
- Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 1500 мг, п/о, двічі на добу + піриметамін (лейковорин)<sup>b</sup> (VII); або
- Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 1500 мг, п/о, двічі на добу + сульфадіазин<sup>f</sup> (VII); або
- Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 1500 мг, п/о, двічі на добу (VII).

#### *Загальна тривалість лікування гострої фази захворювання*

- Принаймні 6 тижнів (VII); можлива більша тривалість терапії у разі дисемінованого захворювання, визначеного за клінічними чи рентгенологічними показниками, або при отриманні неповної відповіді на лікування через 6 тижнів.

- Після завершення гострої фази всім пацієнтів слід продовжувати постійну підтримувальну терапію, як зазначено нижче.

### Постійна підтримувальна терапія енцефаліту, спричиненого *Toxoplasma gondii*

#### Рекомендована схема

- Піриметамін в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин в дозі 2000–4000 мг, п/о, щоденно (з розподілом на 2–4 прийоми) + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно (AI).

#### Альтернативні схеми

- Кліндаміцин в дозі 600 мг, п/о, через кожні 8 годин + (піриметамін в дозі 25–50 мг + лейковорин в дозі 10–25 мг), п/о, щоденно (BI); слід додати ще один компонент для профілактики ПП (AII); або
- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, двічі на добу (BII); або
- TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, щоденно (BII); або
- Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 750–1500 мг, п/о, двічі на добу + (піриметамін в дозі 25 мг + лейковорин в дозі 10 мг), п/о, щоденно; або
- Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 750–1500 мг, п/о, двічі на добу + сульфадіазин в дозі 2000–4000 мг, п/о, щоденно (з розподілом на 2–4 прийоми) (BII); або
- Атоваквон<sup>b</sup> в дозі 750–1500 мг, п/о, двічі на добу (BII).

#### Показання для припинення постійної підтримувальної терапії

- Успішне завершення курсу терапії першого ряду, відсутність симптомів та ознак ТЕ, стабілізація показника кількості клітин CD4 на рівні >200 клітин/мм<sup>3</sup> у відповідь на АРТ (BI).

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

- Кількість клітин CD4 клітин на рівні <200 клітин/мм<sup>3</sup> (AIII).

#### Інші рекомендації/коментарі

- Допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів (наприклад, дексаметазону) слід призначати лише за наявності клінічних показань через виникнення мас-ефекту, асоційованого із локальними вогнищами або набряком (BIII); відмінити терапію слід за першої клінічної можливості.
- Протисудомні препарати слід призначати лише пацієнтам із судомами в анамнезі (BIII) та застосовувати принаймні під час гострої фази захворювання; протисудомні препарати **не слід застосовувати** для профілактики судом (BIII).

<sup>a</sup>За можливості слід перевіряти наявність дефіциту ПбФД до призначення дапсону. За наявності дефіциту ПбФД слід обирати альтернативні лікарські засоби.

<sup>b</sup>Атоваквон слід приймати з їжею або харчовими добавками для забезпечення належної абсорбції лікарського засобу у формі для перорального прийому.

<sup>b</sup>Дози піриметаміну та лейковорину відповідають рекомендованому дозуванню при гострій фазі захворювання.

<sup>г</sup>Дози сульфадіазину відповідають рекомендованому дозуванню з урахуванням маси тіла при гострій фазі захворювання.

#### Літературні джерела

1. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet*. 1983;1(8328):781–784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6132129>.
2. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med*. 1993;329(14):995–1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366923>.

3. Wong B, Gold JW, Brown AE, et al. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Intern Med.* 1984;100(1):36–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6691657>.
4. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6(4):414–418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455146>.
5. Mathews WC, Fullerton SC. Use of a clinical laboratory database to estimate *Toxoplasma* seroprevalence among human immunodeficiency virus-infected patients. Overcoming bias in secondary analysis of clinical records. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118(8):807–810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8060230>.
6. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):405–410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827351>.
7. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1747–1755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595976>.
8. Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis.* 1996;173(1):91–97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8537688>.
9. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA.* 1984;252(7):913–917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6748191>.
10. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):878–884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663709>.
11. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):564–571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15696004>.
12. Kupfer MC, Zee CS, Colletti PM, Boswell WD, Rhodes R. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. *Magn Reson Imaging.* 1990;8(1):51–57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2325518>.
13. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med.* 1995;123(8):594–598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677300>.
14. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, et al. Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(10):1885–1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7863938>.
15. Gray F, Gherardi R, Wingate E, et al. Diffuse «encephalitic» cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases. *J Neurol.* 1989;236(5):273–277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2760644>.

16. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS*. 1996;10(13):1521–1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931787>.
17. Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum Pathol*. 1981;12(8):690–698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7026410>.
18. Novati R, Castagna A, Morsica G, et al. Polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* DNA in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with focal brain lesions. *AIDS*. 1994;8(12):1691–1694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888118>.
19. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997;11(1):1–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9110070>.
20. Mesquita RT, Ziegler AP, Hiramoto RM, Vidal JE, Pereira-Chioccola VL. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt6):641–647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150319>.
21. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology*. 1997;48(3):687–694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065549>.
22. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, et al. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):554–560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080599>.
23. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 1999;52(2):253–260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9932940>.
24. U.S. Department of Health and Human Services. FoodSafety.gov: your gateway to federal food safety information. Available at: <http://www.foodsafety.gov>. Accessed March 26, 2013.
25. 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(2):106–111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351371>.
26. Miro JM, Murray HW, Katlama C. Toxoplasmosis. In: Dolin R, ed. *AIDS Therapy*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008:659–681.
27. Podzamczer D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1995;122(10):755–761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717598>.
28. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii pneumonia* and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1995;20(3):531–541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756472>.

29. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(21):1514–1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479488>.
30. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al with the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1995;332(11):693–699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854375>.
31. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis.* 2000;182(2):611–615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915098>.
32. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS.* 1999;13(13):1647–1651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509565>.
33. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;355(9222):2217–2218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881897>.
34. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* 2000;181(5):1635–1642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823763>.
35. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):79–89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758422>.
36. Miro J, Esteve A, Furrer H, Opportunistic Infection Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. Safety of Stopping Primary *T. gondii* Prophylaxis With Suppressed Viremia and CD4>100. CROI; 2016; Boston, Massachusetts.
37. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV ERiE, Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):611–619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645862>.
38. Furrer H, Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. HIV Replication is a Major Predictor of Primary and Recurrent *Pneumocystis* Pneumonia – Implications for Prophylaxis Recommendations. 15th European AIDS Conference; October 21–24, 2015; Barcelona, Spain.
39. Katlama C, De Wit S, O’Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):268–275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838183>.

40. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med.* 1992;116(1):33–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727093>.
41. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med.* 1988;84(1):94–100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3337134>.
42. Leport C, Meulemans A, Robine D, Dameron G, Vilde JL. Levels of pyrimethamine in serum and penetration into brain tissue in humans. *AIDS.* 1992;6(9):1040–1041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1388895>.
43. Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for *Toxoplasma* encephalitis are associated with better outcome. *J Infect Dis.* 1996;173(5):1294–1295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627092>.
44. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(6):1346–1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624473>.
45. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994–2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):583–587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346380>.
46. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):425–443, vi. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15242719>.
47. Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. *Clin Infect Dis.* 1995;20(4):849–853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7795084>.
48. Nguyen MT, Weiss PJ, Wallace MR. Two-day oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS.* 1995;9(6):573–575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662195>.
49. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis.* 2001;184(8):992–997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574913>.
50. Demoly P, Messaad D, Sahla H, et al. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(6 Pt 1):1033–1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9847446>.
51. Bonfanti P, Pusterla L, Parazzini F, et al. The effectiveness of desensitization versus rechallenge treatment in HIV positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX: a randomized multicentric study. C.I.S.A.I. Group. *Biomed Pharmacother.* 2000;54(1):45–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721462>.
52. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis.* 2002;34(9):1243–1250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941551>.

53. Kovacs JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. *Lancet*. 1992;340(8820):637–638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1355212>.
54. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):422–429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114194>.
55. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapiere D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS*. 1996;10(10):1107–1112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874627>.
56. Saba J, Morlat P, Raffi F, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12(11):853–856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112357>.
57. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS*. 2001;15(5):583–589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316995>.
58. Fernandez-Martin J, Leport C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(10):2049–2052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1836943>.
59. Dhiver C, Milandre C, Poizot-Martin I, Drogoul MP, Gastaut JL, Gastaut JA. 5-Fluorouracil-clindamycin for treatment of cerebral toxoplasmosis. *AIDS*. 1993;7(1):143–144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442914>.
60. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, Rouveix B, Pocardalo JJ. Anti-*Toxoplasma* effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(2):252–255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2024957>.
61. Lacassin F, Schaffo D, Perronne C, Longuet P, Leport C, Vilde JL. Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(1):276–277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7695324>.
62. Hagberg L, Palmertz B, Lindberg J. Doxycycline and pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(1):157–160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8460343>.
63. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440326>.
64. Pfeffer G, Prout A, Hooge J, Maguire J. Biopsy-proven immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS and cerebral toxoplasmosis. *Neurology*. 2009;73(4):321–322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636053>.
65. Tremont-Lukats IW, Garciarena P, Juarbe R, El-Abassi RN. The immune inflammatory reconstitution syndrome and central nervous system toxoplasmosis. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):656–657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414855>.
66. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(6):691–693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660912>.

67. Cabral RF, Valle Bahia PR, Gasparetto EL, Chimelli L. Immune reconstitution inflammatory syndrome and cerebral toxoplasmosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(7):E65–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507930>.
68. van Bilsen WPH, van den Berg C, Rijnders BJA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS*. 2017;31(10):1415–1424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375874>.
69. Jordan MK, Burstein AH, Rock-Kress D, et al. Plasma pharmacokinetics of sulfadiazine administered twice daily versus four times daily are similar in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(2):635–637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742225>.
70. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(2):89–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746493>.
71. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1998;339(26):1889–1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862944>.
72. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(9):1342–1344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362670>.
73. Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14(4):383–386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770540>.
74. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, et al. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(7):666–671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16774564>.
75. Miro JM. Stopping Secondary TE Prophylaxis in Suppressed Patients with CD4 100–200 Is Not Safe. CROI; 2017; Seattle, Washington.
76. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;68(1–2):93–96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886688>.
77. Dunn CS, Beyer C, Kieny MP, et al. High viral load and CD4 lymphopenia in rhesus and cynomolgus macaques infected by a chimeric primate lentivirus constructed using the env, rev, tat, and vpu genes from HIV-1 Lai. *Virology*. 1996;223(2):351–361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8806570>.
78. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185(Suppl 1):S73–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865443>.
79. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):554–566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18624630>.



80. Mitchell CD, Erlich SS, Mastrucci MT, Hutto SC, Parks WP, Scott GB. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(7):512–518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2371084>.
81. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999;353(9167):1829–1833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359407>.
82. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: A Systematic Review and MetaAnalysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0149938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055272>.
83. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):160.e1–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986640>.
84. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):296–300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11165598>.
85. Peyron F, Mc Leod R, Ajzenberg D, et al. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(2):e0005222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207736>.
86. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7(10):e1000351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20967235>.
87. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1545–1552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460980>.
88. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(1):27–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162934>.
89. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992–2008. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):e4–e10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25216688>.
90. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(7):815–828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943404>.
91. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Saf.* 2007;30(6):481–501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536875>.
92. Nosten F, McGready R, d’Alessandro U, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf.* 2006;1(1):1–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690910>.
93. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1994;18(6):853–861; quiz 862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8086543>.

94. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(4):424–428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579889>.
95. Baskin CG, Law S, Wenger NK. Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy: does it increase the risk of kernicterus in the newborn? *Cardiology.* 1980;65(4):222–225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7388849>.
96. Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN, Silverman WA. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics.* 1956;18(4):614–625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13370229>.
97. Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(4):299–315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3530584>.
98. Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F. Dapsone therapy for malaria during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Drug Saf.* 2004;27(9):633–648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15230645>.
99. Newman RD, Parise ME, Slutsker L, Nahlen B, Steketee RW. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2003;8(6):488–506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791054>.
100. Thornton YS, Bowe ET. Neonatal hyperbilirubinemia after treatment of maternal leprosy. *South Med J.* 1989;82(5):668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717998>.

# Криптоспоридіоз

(останні зміни внесено 18 січня 2023 року; документ переглянуто у квітні 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Збудником криптоспоридіозу є різні види найпростіших одноклітинних мікроорганізмів роду *Cryptosporidium*, які уражають слизову оболонку тонкої кишки; типовим симптомом захворювання є діарея. Мікроорганізми роду *Cryptosporidium* можуть також уражати інші ділянки ШКТ та інші органи, особливо в осіб із пригніченою імунною системою. Прогресуюча імуносупресія, здебільшого при кількості клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (1), пов'язана із найвищим ризиком тривалого, тяжкого або позакишкового криптоспоридіозу. Найпоширенішими збудниками захворювання у людини є три види – *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum* та *Cryptosporidium meleagridis*. Збудником захворювання зазвичай є один із цих видів, але можливі випадки й змішаної інфекції (2).

Криптоспоридіоз є головною причиною хронічної діареї у хворих на СНІД в країнах, що розвиваються, де при діареї мікроорганізм виявляють у калі 74% пацієнтів (3). У розвинутих країнах завдяки низькому рівню забруднення навколишнього середовища та загальній доступності ефективної АРТ частота виникнення випадків криптоспоридіозу знизилась і становить менше одного випадку на 1000 людино-років серед хворих на СНІД (4).

Інфікування відбувається внаслідок потрапляння в організм ооцист *Cryptosporidium*. Життєздатні ооцисти можуть передаватися при безпосередньому контакті з інфікованою або хворою на діарею людиною чи твариною. Ооцистами може бути забруднена вода у штучних водоймах, як-от плавальні басейни або ставки, а також водопровідна вода, всупереч стандартному хлоруванню. Частими є випадки безпосереднього інфікування від людини, особливо серед активних ЧСЧ.

## Клінічні прояви

У пацієнтів із криптоспоридіозом найчастіше відзначають гострий або підгострий початок з водянистою діареєю, яка може супроводжуватись нудотою, блюванням та спазмами у нижній частині живота. Ступінь тяжкості може варіювати від безсимптомного перебігу захворювання до профузної, холероподібної діареї. Найважчі симптоми спостерігають у пацієнтів із пригніченою імунною системою, натомість в осіб із здоровою імунною системою типовою є транзиторна діарея за відсутності інших ознак захворювання. Найввістість лихоманки відзначають приблизно у третини пацієнтів, частим явищем є порушення всмоктування. При інфікуванні *Cryptosporidium* епітелію жовчовивідних шляхів та протоків підшлункової залози можливий розвиток склерозуючого холангіту і панкреатиту внаслідок папілярного стенозу, зокрема у пацієнтів з тривалим захворюванням та низькою кількістю клітин CD4 (5–8). Є також повідомлення про випадки ураження легень (9, 10), які діагностують не завжди (11).

## Діагностика

Діагноз «криптоспоридіоз» встановлюють методом мікроскопічної ідентифікації ооцист у зразках калу або тканин, використовуючи забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів або пряму імунофлуоресценцію, при чому останній метод має вищі показники чутливості (12). Вважається, що імунофлуоресцентний метод є у 10 разів чутливішим за метод забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів, і на сьогодні його визнано «золотим стандартом» дослідження зразків калу. Використання методу седиментації (наприклад, з формалін-ефіром або формалін-етилацетатом) та флотаційного методу (із цукровим розчином Шитера або натрію хлориду) є корисним при встановленні діагнозу, але дуже трудомістким, і їх застосування не стандартизовано у клінічних лабораторіях. Виявлення антигенів методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) або імунохроматографічного аналізу (ІХА) також є корисним, при цьому чутливість становить від 66 до 100% залежно від застосованої методики. Молекулярні

методи, як-от ПЛР, забезпечують ще вищі показники чутливості (13) і надають можливість виявлення мікроорганізмів у зразках калу із вмістом лише п'яти ооцист; кількість випадків ідентифікації мікроорганізмів цими методами майже вдвічі перевищує показники виявлення при використанні мікроскопічних методів. Для діагностики ентериту при ураженнях криптоспоридіями також можливе використання біоптату кишківника.

Одного зразка калу зазвичай достатньо для діагностики захворювання в осіб із профузною діареєю, натомість при захворюванні низького ступеня тяжкості рекомендоване повторне взяття зразків.

### **Запобігання зараженню**

Усім ВІЛ-інфікованим особам слід надавати інформацію про шляхи передачі *Cryptosporidium* (VIII). Зараження відбувається при контакті з інфікованими дорослими, грудними дітьми, інфікованими тваринами; при купанні у забрудненій воді; при вживанні забрудненої води або зараженої їжі.

Ретельне миття рук зменшує ризик виникнення діареї у ВІЛ-інфікованих осіб, зокрема і діареї, збудником якої є *Cryptosporidium* (14). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід рекомендувати мити руки після можливого контакту із калом людини (зокрема після заміни підгузка грудній дитині). Миття рук рекомендоване також і після таких видів діяльності: контакту із домашніми чи іншими тваринами, роботи в саду або інших контактів із ґрунтом, перед приготуванням або споживанням їжі, а також перед сексом та після нього (VIII). ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати незахищеного сексу, особливо практик, при яких існує ризик прямого (наприклад, орально-анальний секс) або непрямого (наприклад, анальний секс) контакту із калом. Для зменшення ризику інфікування цим пацієнтам слід рекомендувати використання засобів захисту, як-от презервативи та захисні зубні прокладки під час сексу (VIII).

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, зокрема із кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, слід уникати безпосереднього контакту із випорожненнями домашніх тварин (VIII). Під час прибирання фекалій або місць, які можуть бути забруднені випорожненнями тварин, слід одягати рукавички (VIII). Також пацієнтам слід уникати безпосереднього контакту із телятами та ягнятами (VI). Особливу увагу слід приділяти особистій гігієні та уникати безпосереднього контакту із випорожненнями при відвідуванні ферм або зоопарків, тобто місць вищухування та утримання тварин.

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

Були повідомлення про спалахи криптоспоридіозу через споживання водопровідної води. Якщо місцеві санітарні органи повідомляють про водний епідемічний спалах або про іншу екстрену ситуацію, для усунення ризику інфікування криптоспоридіозом слід кип'ятити воду протягом принаймні одної хвилини (AIII). Зниженню ризику інфікування при споживанні водопровідної або криничної води також сприяє використання індивідуальних водних фільтрів (які затримують частки розміром менше 1 мкм), призначених для застосування вдома та офісі, або вживання бутильованої води (VI).

Для осіб із низькою кількістю клітин CD4 ступінь ризику інфікування криптоспоридіозом через питну воду в умовах відсутності епідемічного спалаху не визначено, доступні дані є обмеженими для обґрунтування рекомендації щодо обов'язкового кип'ятіння води усіма ВІЛ-інфікованими пацієнтами або уникнення споживання водопровідної води за відсутності епідемічного спалаху. Проте ВІЛ-інфікованим особам доречно пити лише

фільтровану воду (СШ), незважаючи на незручності, пов'язані з вибором належних продуктів, відсутністю єдиних вимог до очищення води від ооцист, додатковими витратами та обтяжливостю постійного споживання виключно такої води. Слід пам'ятати, що лід, виготовлений із забрудненої водопровідної води, також може бути джерелом інфікування.

На устричних обмілинах було виявлено криптоспоридії, тому ВІЛ-інфікованим пацієнтам із низькою кількістю клітин CD4 не слід їсти сирих устриць, оскільки ооцисти криптоспоридій зберігаються у цих молюсках понад 2 місяці (СШ). У лікарнях, для запобігання передачі інфекції від осіб, хворих на криптоспоридіоз, ВІЛ-інфікованим пацієнтам, сприйнятливим до цього захворювання, достатньо дотримуватись стандартних профілактичних заходів, а саме: використовувати рукавички та мити руки після зняття рукавичок (ВШ). Через можливість інфікування при контакті з предметами навколишнього середовища, окремі спеціалісти рекомендують не розміщувати ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема із прогресуючою імуносупресією, в одній палаті з хворими на криптоспоридіоз (СШ).

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

### Профілактика захворювання

Оскільки хронічний криптоспоридіоз спостерігають передусім у пацієнтів з прогресуючим імунодефіцитом, вчасний початок комбінованої АРТ, до розвитку істотного глибокого імунодефіциту, запобігає цьому захворюванню (АШ). Встановлено, що рифабутин та, можливо, кларитроміцин, які застосовувались для профілактики інфекції, зумовленої МАС, також знижували ризик розвитку криптоспоридіозу (15, 16). Рифаксимін, який використовують для профілактики діареї мандрівників, також застосовують для лікування криптоспоридіозної діареї. Проте незрозуміло, чи може рифаксимін захистити від криптоспоридіозу (37). Втім, обсяг отриманих даних є недостатнім для визначення рекомендацій щодо застосування рифаксиміну, рифабутину або кларитроміцину для хіміопрофілактики криптоспоридіозу.

### Лікування

При прогресуючому імунодефіциті отримання АРТ та підвищення кількості клітин CD4 до рівня  $>100$  клітин/мм<sup>3</sup> зазвичай забезпечує усунення клінічних ознак криптоспоридіозу (17–21) і є основою лікування. Отже, пацієнтам, хворим на криптоспоридіоз, слід призначати АРТ як терапію першого ряду (АШ). Вони також потребують симптоматичного лікування діареї із застосуванням протидіарейних засобів (АШ). Настоянка опію є ефективнішою за лоперамід (СШ). Октреотид, синтетичний октапептидний аналог природного гормону соматостатину, схвалений для лікування діареї, індукованої пухлиною, не є ефективнішим за інші протидіарейні засоби і зазвичай його застосування **не рекомендовано** (СШ) (24). Оскільки діарея може призвести до дефіциту ферменту лактази, пацієнтам не слід споживати молочні продукти (СШ). Дуже важливим є підтримання регідратації та відновлення балансу електролітів (п/о або в/в). При тяжкій формі діареї втрати рідини у людей, хворих на СНІД, можуть перевищувати 10 л/добу, тож такі пацієнти потребують інтенсивної допомоги. Необхідним є призначення посиленої пероральної регідратації із застосуванням регідратаційних розчинів (АШ).

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

У невеликих рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях серед ВІЛ-інфікованих дорослих досліджували результати застосування декількох засобів, зокрема нітазоксаніду, паромоміцину, спіраміцину, гіперімунного коров'ячого молозива та екстракту діалізованих коров'ячих лейкоцитів. Жодна специфічна фармакологічна або імуномодулююча терапія проти *Cryptosporidium* не є ефективною при застосуванні окремо без АРТ (19). Нітазоксанід – нітротіазольний бензамід, призначений для перорального застосування, із активністю *in vivo* широкого спектру дії щодо гельмінтів, бактерій та найпростіших (26, 17). Препарат затверджений FDA для лікування криптоспоридіозу у дітей та дорослих. При застосуванні нітазоксаніду в дозі 500 мг двічі на добу протягом трьох днів у неінфікованих ВІЛ дорослих, хворих на криптоспоридіоз, було відзначено вищі показники припинення діареї та зникнення ооцист із калу, ніж при прийомі плацебо (26). За даними одного дослідження, в якому ВІЛ-інфіковані дорослі, хворі на криптоспоридіоз, із кількістю клітин CD4 > 50 клітин/мм<sup>3</sup> отримували нітазоксанід в дозі 500–1000 мг двічі на добу протягом 14 днів, було відзначено істотно вищі показники паразитологічного одужання та припинення діареї, ніж у групі плацебо (27). Втім таку ефективність не було підтверджено результатами двох рандомізованих досліджень серед дітей (28, 29). За даними програми надання підтримки періоду до широкого впровадження АРТ, до якої було залучено переважно білих дорослих чоловіків з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, у більшості пацієнтів було відзначено певну клінічну відповідь (зниження загальної частоти випорожнень та рідких випорожнень) зазвичай протягом першого тижня лікування (30). Побічні реакції, асоційовані з прийомом нітазоксаніду, незначні і зазвичай помірні; суттєві взаємодії між лікарськими засобами відсутні. Враховуючи клінічну значущість криптоспоридіозу, доцільним є проведення досліджень результатів застосування нітазоксаніду чи інших протипаразитарних засобів у комбінації з АРТ, але в жодному разі не замість АРТ (СІІІ).

Паромоміцин – аміноглікозид, який не всмоктується у кишківнику, – показаний для лікування кишкового амебіази, але його застосування не затверджено для лікування криптоспоридіозу. При моделюванні на тваринах із застосуванням препарату у високих дозах було відзначено ефективність лікування криптоспоридіозу (31). При проведенні метааналізу результатів 11 досліджень із застосуванням паромоміцину в терапії людини було виявлено, що частота відповіді на лікування становить 67%, проте часто виникають рецидиви, а тривала ефективність лікування відзначена лише у 33% (25). За результатами двох рандомізованих досліджень із застосуванням паромоміцину та плацебо у терапії пацієнтів, хворих на СНІД (32, 33), препарат має обмежену ефективність у пацієнтів зі СНІДом, а при проведенні метааналізу двох досліджень було встановлено, що препарат не має суттєвої ефективності порівняно до плацебо за показниками зниження частоти випорожнень або зменшення кількості паразитів, проте ці дані є обмеженими через малий обсяг вибірки та методологічні перешкоди (19). В ряді випадків спостерігали вищу ефективність при прийомі пацієнтами паромоміцину у комбінації з АРТ (34). Паромоміцин можна застосовувати замість нітазоксаніду в комбінації з АРТ, але в жодному разі не слід його призначати замість АРТ (СІІІ).

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами нітазоксанід та паромоміцин не зареєстровані в Україні; лікарські засоби, що містять настій з опію, в Україні також не зареєстровано.

### *Особливості початку АРТ*

Як було зазначено вище, пацієнтам із криптоспоридіозом слід пропонувати АРТ у складі початкового лікування криптоспоридіозу (АІІ). У моделях на тваринах *in vitro* ІІ ВІІ можуть інгібувати *Cryptosporidium*, але клінічні докази того, що АРТ на основі ІІ є кращим варіантом для пацієнтів з підтвердженим криптоспоридіозом, відсутні (СІІІ) (22, 23).

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

Необхідним є проведення у пацієнтів ретельного моніторингу для своєчасного виявлення ознак і симптомів зневоднення, порушення балансу електролітів, зниження маси тіла або недостатності харчування, порушення всмоктування. В окремих випадках може бути показано повне парентеральне харчування (СІІІ). Випадки запального СВІС, асоційовані з лікуванням криптоспоридіозу, не спостерігали.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Підтримувальна терапія та оптимізація АРТ для досягнення повної вірусологічної супресії є єдиними доступними методами лікування при виникненні рецидиву (АІІІ). Для визначення ефективності лікування слід використовувати клінічну відповідь, а не результати дослідження калу.

### **Профілактика рецидиву**

Відсутні повідомлення про ефективність будь-яких фармакологічних заходів для запобігання рецидиву криптоспоридіозу.

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Регідратація та призначення АРТ є основою терапії першого ряду у випадку розвитку криптоспоридіозу як під час вагітності, так і у невагітних жінок (АІІ). Вагітність не є перешкодою для проведення АРТ – навпаки, фактично, є одним із показань для призначення АРТ (35). Нітазоксанід не чинить тератогенного впливу на тварин, але дані щодо його застосування під час вагітності у жінок відсутні. Нітазоксанід можна застосовувати після першого триместру вагітності при лікуванні жінок із вираженими симптомами (СІІІ). Інформація щодо тератогенного впливу паромоміцину є обмеженою, але при пероральному прийомі відзначають мінімальну системну абсорбцію, що мінімізує потенційний ризик. Паромоміцин можна застосовувати після третього триместру вагітності для лікування жінок із вираженими симптомами (СІІІ). Лоперамід погано всмоктується і його застосування не призводить до вроджених вад розвитку у тварин. Проте, за даними нещодавно проведеного дослідження, було виявлено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку, особливо гіпоспадії, у дітей 683 жінок, які отримували лоперамід на ранньому терміні вагітності (36). Отже, слід уникати застосування лоперамід упродовж першого триместру вагітності, якщо користь не перевищує потенційний ризик (СІІІ). Лоперамід є найкращим протидіарейним засобом на пізніх термінах вагітності (СІІІ). Прийом опіатів на пізніх термінах вагітності призводить до пригнічення респіраторної системи новонародженого, а за тривалого приймання можливе виникнення синдрому відміни у новонародженого, тож застосування настоянки опію на пізніх термінах вагітності не рекомендовано (АІІІ).

### **Рекомендації з профілактики та лікування криптоспоридіозу**

#### **Запобігання хронічному криптоспоридіозу**

- Оскільки хронічний криптоспоридіоз здебільшого спостерігають в осіб з прогресуючим імунodefіцитом, призначення АРТ до розвитку важкого імунodefіциту запобігає захворюванню (АІІ).

## Лікування криптоспоридіозу

### Рекомендовані схеми

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

### Альтернативні схеми

- Жодна терапія не є ефективною окремо, без АРТ. Можна спробувати призначити наступні препарати у комбінації з АРТ, але не замість АРТ:
  - Нітазоксанід в дозі 500–1000 мг, п/о, двічі на добу, протягом 14 днів (СІІ) + оптимізована АРТ, симптоматична терапія, регідратація і відновлення балансу електролітів; *або*
  - Паромоміцин в дозі 500 мг, п/о, чотири рази на добу, протягом 14–21 дня (СІІ) + оптимізована АРТ, симптоматична терапія, регідратація і відновлення балансу електролітів.

### Інші рекомендації

- Оскільки діарея може призводити до дефіциту лактази, пацієнтам не слід споживати молочні продукти (СІІ).

## Літературні джерела

1. Flanigan T, Whalen C, Turner J, et al. *Cryptosporidium* infection and CD4 counts. *Ann Intern Med.* 1992;116(10):840–842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1348918>.
2. Cama V, Gilman RH, Vivar A, et al. Mixed *Cryptosporidium* infections and HIV. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(6):1025–1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707069>.
3. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Bakeera-Kitaka S, et al. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in Ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(5):921–925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282304>.
4. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS.* 2010;24(10):1549–1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>.
5. Ducreux M, Buffet C, Lamy P, et al. Diagnosis and prognosis of AIDS-related cholangitis. *AIDS.* 1995;9(8):875–880. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7576321>.
6. Chen XM, LaRusso NF. Cryptosporidiosis and the pathogenesis of AIDS-cholangiopathy. *Semin Liver Dis.* 2002;22(3):277–289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360421>.
7. Chen C, Gulati P, French SW. Pathologic quiz case: a patient with acquired immunodeficiency syndrome and an unusual biliary infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(2):243–244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562247>.
8. de Souza LR, Rodrigues MA, Morceli J, Kemp R, Mendes RP. Cryptosporidiosis of the biliary tract mimicking pancreatic cancer in an AIDS patient. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(2):182–185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094908>.



9. Moore JA, Frenkel JK. Respiratory and enteric cryptosporidiosis in humans. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115(11):1160–1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1747035>.
10. Mercado R, Buck GA, Manque PA, Ozaki LS. *Cryptosporidium hominis* infection of the human respiratory tract. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(3):462–464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552101>.
11. Mor SM, Tumwine JK, Ndeezi G, et al. Respiratory cryptosporidiosis in HIV-seronegative children in Uganda: potential for respiratory transmission. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1366–1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377408>.
12. Weber R, Bryan RT, Bishop HS, Wahlquist SP, Sullivan JJ, Juranek DD. Threshold of detection of *Cryptosporidium* oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1323–1327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1715881>.
13. Nair P, Mohamed JA, DuPont HL, et al. Epidemiology of cryptosporidiosis in North American travelers to Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(2):210–214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689626>.
14. Huang DB, Zhou J. Effect of intensive handwashing in the prevention of diarrhoeal illness among patients with AIDS: a randomized controlled study. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt 5):659–663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17446290>.
15. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA*. 1998;279(5):384–386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459473>.
16. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, Benson C, Griffiths JK, Team ACTGNWCS. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *AIDS*. 2000;14(18):2889–2893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153670>.
17. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet*. 1998;351(9098):256–261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457096>.
18. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25(2):124–129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11103042>.
19. Cabada MM, White AC, Jr. Treatment of cryptosporidiosis: do we know what we think we know? *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(5):494–499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689422>.
20. Dillingham RA, Pinkerton R, Leger P, et al. High early mortality in patients with chronic acquired immunodeficiency syndrome diarrhea initiating antiretroviral therapy in Haiti: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(6):1060–1064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478276>.
21. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis inpatients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(3):213–217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795595>.
22. Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, Pozio E. Indinavir reduces *Cryptosporidium parvum* infection in both in vitro and in vivo models. *Int J Parasitol*. 2003;33(7):757–764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814654>.

23. Hommer V, Eichholz J, Petry F. Effect of antiretroviral protease inhibitors alone, and in combination with paromomycin, on the excystation, invasion and in vitro development of *Cryptosporidium parvum*. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(3):359–364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888587>.
24. Simon DM, Cello JP, Valenzuela J, et al. Multicenter trial of octreotide in patients with refractory acquired immunodeficiency syndrome-associated diarrhea. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1753–1760. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768380>.
25. Hashmey R, Smith NH, Cron S, Graviss EA, Chappell CL, White AC, Jr. Cryptosporidiosis in Houston, Texas. A report of 95 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(2):118–139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9100739>.
26. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001;184(1):103–106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11398117>.
27. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, et al. A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92(6):663–666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326116>.
28. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9343):1375–1380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423984>.
29. Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2009;9:195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19954529>.
30. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):887–894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918894>.
31. Tzipori S, Rand W, Griffiths J, Widmer G, Crabb J. Evaluation of an animal model system for cryptosporidiosis: therapeutic efficacy of paromomycin and hyperimmune bovine colostrum-immunoglobulin. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(4):450–463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8556484>.
32. White AC, Jr., Chappell CL, Hayat CS, Kimball KT, Flanigan TP, Goodgame RW. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis*. 1994;170(2):419–424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035029>.
33. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1084–1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049793>.
34. Maggi P, Larocca AM, Ladisa N, et al. Opportunistic parasitic infections of the intestinal tract in the era of highly active antiretroviral therapy: is the CD4(+) count so important? *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1609–1611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588705>.
35. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV 1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on March 4, 2013.

36. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):541–545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394096>.
37. Gathe JC, Jr., Mayberry C, Clemmons J, Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(3):363–364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580340>.

# Мікроспоридіоз

(останні зміни внесено 12 квітня 2022 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Мікроспоридії – найпростіші одноклітинні мікроорганізми, споріднені з грибами, – характеризуються наявністю унікальних інвазивних органел, які складаються з однієї полярної трубки, згорнутої у спіраль всередині спори. Вони зустрічаються повсюдно, за походженням найчастіше є природно-вогнищевими та/або переносяться з водою. До мікроспоридій, відомих як патогенні мікроорганізми для людини, належать: *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon* (синонім: *Septata*) *intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Trachipleistophora hominis*, *Trachipleistophora anthropophthera*, *Pleistophora species*, *P. ronniae*, *Vittaforma* (синонім: *Nosema*) *corneae*, *Microsporidium sp*, *Nosema ocularum*, *Anncaliia* (синоніми: *Brachiola/Nosema*) *connori*, *Anncaliia* (синонім: *Brachiola*) *vesicularum* та *Anncaliia* (синоніми: *Brachiola/Nosema*) *algerae* (1–7). У період до впровадження АРТ частота випадків мікроспоридіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з діареєю становила від 2 до 70% залежно від методики діагностики та визначеної популяції (2–4, 7). Частота виникнення випадків мікроспоридіозу знизилась після широкого впровадження високоефективної АРТ, але захворювання і досі спостерігають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не отримують АРТ або не дотримуються рекомендованого режиму лікування (8). Мікроспоридіоз все частіше діагностують у неінфікованих ВІЛ осіб, зокрема у дітей, людей, які часто подорожують, у реципієнтів трансплантатів, користувачів контактних лінз та осіб похилого віку. У пацієнтів з імуносупресією та імунодефіцитом клінічні ознаки мікроспоридіозу найчастіше відзначають при зниженні кількості клітин CD4 до рівня <math><100</math> клітин/мм<sup>3</sup> (2–4, 7).

## Клінічні прояви

Найчастішими клінічними проявами мікроспоридіозу є інфекційне захворювання ШКТ з діареєю, втім також описані випадки енцефаліту, офтальмологічної інфекції, синуситу, міозиту та дисемінованих інфекцій (2–4, 7).

Клінічні синдроми залежать від виду збудника. Наявність *E. bieneusi* асоціюється з мальабсорбцією, діареєю та холангітом; *E. cuniculi* – з гепатитом, енцефалітом та дисемінованою інфекцією; *E. intestinalis* – з діареєю, дисемінованою інфекцією та поверхневим кератокон'юнктивітом; *E. hellem* – з кератокон'юнктивітом, синуситом, респіраторними захворюваннями, абсцесом простати та дисемінованою інфекцією; *Anncaliia* і *Trachipleistophora* – з кератокон'юнктивітом; *Nosema*, *Vittaforma* та *Microsporidium* – із стромальним кератитом після травми у імунокомпетентних осіб; *Pleistophora*, *Anncaliia*, та *Trachipleistophora* – з міозитом; *Trachipleistophora* – з енцефалітом та дисемінованою інфекцією.

## Діагностика

Морфологічну діагностику мікроспоридій проводять за допомогою методу світлової мікроскопії із фарбуванням, яке забезпечує диференційне контрастне забарвлення спор мікроспоридій, клітин і продуктів клітинного розпаду у клінічних зразках, наприклад, калу. Крім того, враховуючи маленький розмір спор (1–5 мкм), для візуалізації необхідне 1000-кратне збільшення. Барвники Chromotrope 2R, флуоресцентний просвітлювач калькофлуор білий та Uvitex 2B є корисними селективними засобами для виявлення мікроспоридій у зразках калу та інших рідин організму (6).

У зразках, отриманих при біопсії, для візуалізації мікроспоридій використовують барвник Гімза, барвники для тканин Грама (барвник Грама Брауна–Хоппса) калькофлуор білий або Uvitex 2B (флуоресцентні просвітлювачі), срібний барвник Вартіна–Старрі або Chromotrope 2A (6). При захворюванні ШКТ для діагностики зазвичай достатньо

дослідження трьох зразків калу із застосуванням хромotropного або флуоресцентного барвника. У разі отримання негативного результату дослідження калу, але за підозри щодо наявності мікроспоридіозу, для діагностики може знадобитись біопсія кишківника. Якщо збудником є представники виду *Encephalitozoon* або *Trachipleistophora*, для виявлення мікроорганізму може бути ефективним проведення аналізу сечі. Визначення виду мікроспоридій, що є збудником захворювання, можливе за морфологічними ознаками, які виявляють методом трансмісійної електронної мікроскопії, методом забарвлення специфічними антитілами або методом ПЛР із застосуванням видо- або родоспецифічних праймерів (6, 9). Слід звернутись по допомогу спеціалістів із досвідом ідентифікації мікроспоридій.

### **Запобігання зараженню**

Пацієнтам, хворим на СНІД, з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> слід уникати споживання некип'яченої води (АІІ). Додаткові рекомендації включають ретельне миття рук та дотримання особистої гігієни, уникання споживання м'яса або морепродуктів, приготованих без належної термічної обробки, й обмеження контактів із тваринами, інфікованими мікроспоридіями (ВІІ) (10). Профілактичні заходи, наведені у розділі «Криптоспоридіоз», застосовні також і у випадку мікроспоридіозу.

### **Профілактика захворювання**

Оскільки хронічний мікроспоридіоз передусім спостерігають у пацієнтів з прогресуючим імунodefіцитом, вчасний початок комбінованої АРТ ще до розвитку значного імунodefіциту запобігає цьому захворюванню (АІІ). Жодної ефективної специфічної хіміопрофілактичної схеми для запобігання мікроспоридіозу не визначено.

### **Лікування**

Враховуючи наявні дані, завдяки отриманню АРТ власні захисні сили організму здатні знищити мікроспоридії (11, 12), а відновлення функції імунної системи в результаті АРТ (збільшення кількості клітин CD4 до рівня >100 клітин/мм<sup>3</sup>) асоціюється із зникненням симптомів кишкового мікроспоридіозу, зокрема збудником якого є *E. bienersi* (11–14). Таким чином, для лікування інфекції пацієнтам слід призначати АРТ у складі терапії першого ряду (АІІ). За наявності ознак діареї із зневодненням пацієнтам необхідна регідратація (АІІ). У разі порушень харчування та виснаження пацієнти потребують нутритивної підтримки (АІІІ). Для контролю діареї можливе призначення протидіарейних засобів (ВІІІ).

Специфічні лікарські засоби проти захворювань, збудником яких є *E. bienersi*, відсутні. За даними контрольованих клінічних досліджень, при інфекціях, збудником яких є *E. bienersi*, можлива відповідь на фумагілілін для перорального застосування (60 мг/добу), нерозчинний у воді антибіотик, що є продуктом *Aspergillus fumigatus* (ВІІ) (15, 16) або його синтетичний аналог TNP-470 (ВІІІ) (17). Але фумагілілін і TNP-470 у формі випуску для системного застосування недоступні у США. Повідомляли, що нітазоксанід, за відсутності АРТ, забезпечує припинення хронічної діареї, збудником якої є *E. bienersi* (18), проте у пацієнтів з низьким вмістом клітин CD4 ефективність буде мінімальною. Отже, цей лікарський засіб **не можна рекомендувати** із впевненістю (СІІІ).

Альбендазол, що є похідною бензімідазолу, яка зв'язується із бета-тубуліном, активний щодо багатьох видів мікроспоридій, але неефективний у разі інфекцій, збудниками яких є *Encephalitozoon* або *V. corneae*. У складі генів, що кодують тубулін як у *E. bienersi* (19), так і у *V. corneae* (20), є залишки амінокислот, асоційованих із резистентністю до альбендазолу. Альбендазол рекомендований лише для терапії першого ряду при кишковому або дисемінованому мікроспоридіозі, збудниками якого є мікроспоридії, що не відносяться до видів *E. bienersi* та *V. corneae* (АІІ) (21–23).

Призначення інтраконазолу у комбінації з альбендазолом може бути корисним при дисемінованому захворюванні, зокрема при інфекціях, збудниками яких є *Trachipleistophora* або *Anncaliia* (СІІ). Застосування фуразолідону (засобу, який на сьогодні вже не використовують у США) в комбінації з альбендазолом, за наявними даними, забезпечило зниження інтенсивності клінічних симптомів у чотирьох ВІЛ-інфікованих пацієнтів із стійкою діареєю, зумовленою *E. bienersi* (СІІ) (24), проте в інших повідомленнях йдеться про відсутність активності фуразолідону. При використанні *in vitro* або моделюванні на тваринах не виявлено активності метронідазолу та атоваквону, тому їх **не слід застосовувати** для лікування мікроспоридіозу (АІІ).

При інфекційних офтальмологічних захворюваннях, збудниками яких є мікроспоридії, слід призначати фуміділ Б (фумагіллін біцилогексіламоній) для місцевого застосування у формі сольового розчину (з концентрацією фумагілліну 70 мкг/мл) (ВІІ) (21). Фумагіллін для місцевого застосування є єдиною формою випуску лікарського засобу, доступною у США, зараз тривають дослідження результатів його застосування. Хоча і продемонстровано усунення мікроспоридій з очей, патоген зазвичай зберігається в організмі – його виявляють у зразках сечі та мазках з носової порожнини. Тому при інфекційних офтальмологічних захворюваннях рекомендовано застосування альбендазолу як засобу для системної терапії у комбінації із фумагілліном (ВІІІ).

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою фумагіллін в Україні не зареєстровано; лікарський засіб, зазначений як TNP-470, досліджували у клінічних випробуваннях, його не схвалено до застосування і в Україні він також не зареєстрований.*

#### *Особливості початку АРТ*

Як вже було зазначено, при інфекціях, збудниками яких є мікроспоридії, усім пацієнтам слід призначати АРТ у комплексі терапії першого ряду, а також регідратацію за наявності ознак діареї і зневоднення (АІІ). Наявні дані свідчать про те, що завдяки отриманню АРТ із відновленням функцій імунної системи власні захисні сили організму здатні забезпечити ерадикацію мікроспоридій (11, 12).

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

Хоча побічні реакції на альбендазол є рідкісними, необхідно проводити моніторинг активності печінкових ферментів, оскільки були повідомлення про випадки її підвищення. Канцерогенні або мутагенні властивості альбендазолу не виявлено. Місцеве застосування фумагілліну не асоціюється із небезпечними або загрозливими для життя побічними реакціями. Пероральне застосування фумагілліну пов'язано із тромбоцитопенією, яка припиняється після відміни препарату.

Було повідомлення про один випадок СВІС у ВІЛ-інфікованого пацієнта, який отримував АРТ при наявності інфекції *E. bienersi* (25), проте це був єдиний випадок, а при інфекціях, збудниками яких є інші види мікроспоридій, випадки СВІС не спостерігали. Ризик виникнення СВІС не є підставою для зміни терапії або відмови від призначення АРТ (АІІІ).

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Призначення підтримувальної терапії та оптимізація АРТ для забезпечення повного вірусологічного пригнічення на сьогодні є єдиним доступним методом лікування при виникненні рецидиву (АІІІ).

#### **Профілактика рецидиву**

В осіб із відносно неушкодженою імунною системою (кількість клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup>) лікування, ймовірно, можна припинити після одужання від інфекційного офтальмологічного захворювання (СІІІ), однак лікування слід продовжувати, якщо кількість клітин CD4 знижується до рівня менше 200 клітин/мм<sup>3</sup>, через ризик рецидиву захворювання після відміни терапії (ВІІІІ). Чи безпечно припинити лікування при

інших маніфестаціях після відновлення функцій імунної системи на фоні АРТ – невідомо. Враховуючи досвід припинення вторинної профілактики при інших ОІ, видається доцільним відмінити постійну підтримувальну терапію у пацієнтів, в яких відсутні ознаки і симптоми мікроспоридіозу, а кількість клітин CD4 стабільно зберігається на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом 6 місяців після початку АРТ (ВІІ) (12).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Регідратація та призначення АРТ є основою терапії першого ряду при мікроспоридіозі під час вагітності, як і в умовах за відсутності вагітності (АІІ). Було виявлено ембріотоксичний і тератогенний вплив альбендазолу при введенні щурам та кроликам у нижчих дозах за рекомендоване терапевтичне дозування для людини. Повноцінних, належним чином контрольованих досліджень щодо результатів застосування альбендазолу на ранніх термінах вагітності не проводили. За даними нещодавно проведеного рандомізованого дослідження, в ході якого альбендазол застосовували під час другого триместру вагітності при захворюваннях, збудниками яких були геогельмінти, тератогенний ефект або інші несприятливі наслідки щодо перебігу вагітності виявлено не було (26).

Враховуючи отримані дані, альбендазол **не рекомендовано** до застосування упродовж першого триместру вагітності (ВІІІ); призначення на пізніших термінах вагітності можливе лише у випадках, коли користь не перевищує потенційний ризик (СІІІ). Фумагіллін для системного застосування асоціюється із збільшенням частоти випадків резорбції та затримки росту плода у щурів. Дані щодо його застосування під час вагітності у жінок відсутні. Втім, враховуючи антиангіогенний ефект фумагіліліну, цей засіб **не слід** системно застосовувати під час вагітності (АІІІ). Фумагіллін для місцевого застосування не асоціюється із ембріотоксичним і тератогенним впливом, отже, за необхідності, його можна використовувати (СІІІ). За результатами досліджень з моделювання на тваринах, фуразолідон не чинить тератогенного впливу, але дані щодо його застосування при лікуванні людини обмежені рядом випадків, в яких не було виявлено зв'язку між отриманням фуразолідону 132 жінками у період першого триместру вагітності та виникненням вроджених вад розвитку (27). Були повідомлення про виникнення вад розвитку у дітей в окремих клінічних випадках, коли їхні матері отримували ітраконазол під час вагітності, але за даними проспективних когортних досліджень з охопленням понад 300 жінок, які отримували препарат у першому триместрі вагітності, не було виявлено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку (28, 29). Проте загалом слід уникати застосування азольних протигрибкових засобів впродовж першого триместру вагітності (ВІІІ). Лоперамід погано всмоктується і його застосування не пов'язано із вродженими вадами розвитку у тварин. Однак, за даними нещодавно проведеного дослідження, було виявлено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку, особливо гіпоспадії, у дітей 683 жінок, які отримували лоперамід на ранньому терміні вагітності (30). Відтак слід уникати застосування лоперамиду впродовж першого триместру вагітності, якщо переваги не перевищують потенційні ризики (СІІІ). Лоперамід є найкращим протидіарейним засобом на пізніх термінах вагітності (СІІІ). Прийом опіатів на пізніх термінах вагітності асоціюється із пригніченням респіраторної системи новонародженого, а при тривалому застосуванні існує ризик виникнення синдрому відміни у новонародженого, отже, призначення настоянки опію **не рекомендовано** на пізніх термінах вагітності (АІІІ).

#### **Рекомендації з профілактики та лікування мікроспоридіозу**

##### **Запобігання хронічному мікроспоридіозу**

- Оскільки хронічний мікроспоридіоз спостерігають переважно в осіб з прогресуючим імунодефіцитом, призначення АРТ до початку розвитку важкого імунодефіциту запобігає захворюванню (АІІ).



### Лікування мікроспоридіозу

- Призначення або оптимізація АРТ для відновлення імунної системи та підвищення кількості клітин CD4 до рівня  $>100$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ).
- При значному зневодненні, порушеннях харчування та загальному виснаженні слід забезпечити регідратацію (АІІ) і нутритивну підтримку (АІІІ).
- Для контролю діареї, за необхідності, можна застосовувати протидіарейні засоби (ВІІІ).

При інфекціях ШКТ, збудниками яких є *Enterocytozoon bieneusi*

- Найкращим варіантом є призначення АРТ та проведення регідратації (АІІ).
- Специфічні лікарські засоби відсутні.
- Фумагіллін в дозі 60 мг, п/о, щоденно (ВІІ) та TNP-470 (ВІІІ) є двома засобами з подібною ефективністю, але жоден з них не доступний у США.
- Нітазоксанид може забезпечити певну дію, але його ефективність є мінімальною в терапії пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4, отже цей засіб не можна рекомендувати (СІІІ).

При кишкових і дисемінованих інфекціях (за виключенням офтальмологічних), збудниками яких є мікроспоридії, окрім *E. bieneusi* та *Vittaforma corneae*

- Альбендазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу (АІІ), до стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $>6$  місяців після початку АРТ (ВІІІ).

При дисемінованих інфекціях, збудниками яких є *Trachipleistophora* або *Anncaliia*

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

При офтальмологічних інфекціях

- Фумагіллін біцилогексіламмоній (Фуміділ Б) для місцевого застосування, у сольовому розчині (концентрація фумагілліну – 70 мкг/мл), у формі крапель для очей – по 2 краплини в око, через кожні 2 години, протягом 4 днів, потім – по 2 краплини, чотири рази на добу (у США застосовували лише у дослідженнях) (ВІІ) + альбендазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу, при системній інфекції (ВІІІ).
- У пацієнтів з кількістю клітин CD4 на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> терапію, ймовірно, можна відмінати після зникнення ознак інфекційного захворювання очей (СІІІ).
- У пацієнтів з кількістю клітин CD4 на рівні  $\leq 200$  клітин/мм<sup>3</sup> терапію слід продовжувати до зникнення ознак інфекційного захворювання очей та стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $>6$  місяців у відповідь на АРТ (ВІІІ).

### Літературні джерела

1. Beauvais B, Sarfati C, Molina JM, Lesourd A, Lariviere M, Derouin F. Comparative evaluation of five diagnostic methods for demonstrating microsporidia in stool and intestinal biopsy specimens. *Ann Trop Med Parasitol.* 1993;87(1):99–102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8346996>.
2. Deplazes P, Mathis A, Weber R. Epidemiology and zoonotic aspects of microsporidia of mammals and birds. *Contrib Microbiol.* 2000;6:236–260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10943515>.
3. Kotler DP, Orenstein JM. Clinical syndromes associated with microsporidiosis. *Adv Parasitol.* 1998;40:321–349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554078>.



4. Mathis A. Microsporidia: emerging advances in understanding the basic biology of these unique organisms. *Int J Parasitol.* 2000;30(7):795–804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899524>.
5. Weber R, Bryan RT, Owen RL, Wilcox CM, Gorelkin L, Visvesvara GS. Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. The Enteric Opportunistic Infections Working Group. *N Engl J Med.* 1992;326(3):161–166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1370122>.
6. Weiss LM, Vossbrinck CR. Microsporidiosis: molecular and diagnostic aspects. *Adv Parasitol.* 1998;40:351–395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554079>.
7. Wittner M, Weiss L. The Microsporidia and Microsporidiosis. Washington DC: ASM Press; 1999.
8. Stark D, Barratt JL, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(4):634–650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822892>.
9. Sheoran AS, Feng X, Singh I, et al. Monoclonal antibodies against *Enterocytozoon bieneusi* of human origin. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(9):1109–1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148179>.
10. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(5):485–492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940873>.
11. Goguel J, Katlama C, Sarfati C, Maslo C, Leport C, Molina JM. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1997;11(13):1658–1659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365777>.
12. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25(2):124–129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11103042>.
13. Contreas CN, Berlin OG, Speck CE, Pandhumas SS, Lariviere MJ, Fu C. Modification of the clinical course of intestinal microsporidiosis in acquired immunodeficiency syndrome patients by immune status and anti-human immunodeficiency virus therapy. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58(5):555–558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598440>.
14. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis inpatients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(3):213–217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795595>.
15. Molina JM, Goguel J, Sarfati C, et al. Trial of oral fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis in patients with HIV infection. ANRS 054 Study Group. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. *AIDS.* 2000;14(10):1341–1348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930148>.
16. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1963–1969. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075057>.
17. Didier PJ, Phillips JN, Kuebler DJ, et al. Antimicrosporidial activities of fumagillin, TNP-470, ovalicin, and ovalicin derivatives *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2146–2155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723577>.
18. Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(1):167–168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602740>.

19. Akiyoshi DE, Weiss LM, Feng X, et al. Analysis of the beta-tubulin genes from *Enterocytozoon bieneusi* isolates from a human and rhesus macaque. *J Eukaryot Microbiol.* 2007;54(1):38–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300517>.
20. Franzen C, Salzberger B. Analysis of the beta-tubulin gene from *Vittaforma corneae* suggests benzimidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(2):790–793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056284>.
21. Diesenhouse MC, Wilson LA, Corrent GF, Visvesvara GS, Grossniklaus HE, Bryan RT. Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(3):293–298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8117342>.
22. Dieterich DT, Lew EA, Kotler DP, Poles MA, Orenstein JM. Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1994;169(1):178–183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8277179>.
23. Molina JM, Chastang C, Goguel J, et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1373–1377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593027>.
24. Dionisio D, Manneschi LI, Di Lollo S, et al. Persistent damage to *Enterocytozoon bieneusi*, with persistent symptomatic relief, after combined furazolidone and albendazole in AIDS patients. *J Clin Pathol.* 1998;51(10):731–736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023334>.
25. Sriaroon C, Mayer CA, Chen L, Accurso C, Greene JN, Vincent AL. Diffuse intra-abdominal granulomatous seeding as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with microsporidiosis in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22(8):611–612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627278>.
26. Ndyomugenyi R, Kabatereine N, Olsen A, Magnussen P. Efficacy of ivermectin and albendazole alone and in combination for treatment of soil-transmitted helminths in pregnancy and adverse events: a randomized open label-controlled intervention trial in Masindi district, western Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(6):856–863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052293>.
27. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Littleton: Publishing Sciences Group; 1977.
28. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf.* 2009;32(3):239–244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.
29. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):617–620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.
30. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):541–545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394096>.

# Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу

(останні зміни внесені 17 лютого 2022 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Загалом у світі ТБ є основною причиною захворюваності та смертності серед людей з ВІЛ. За підрахунками 2019 року, 820 000 осіб з ВІЛ-інфекцією мали захворювання на ТБ, а 208 000 випадків смерті серед людей з ВІЛ були пов'язані з ТБ (1). Хоча загальна щорічна кількість хворих на ТБ у світі залишається відносно незмінною (середньорічний загальносвітовий темп зниження становить 1,6%), у низці країн Африки на південь від Сахари відзначають помітне зниження показників захворюваності, що становить 4–8% на рік, завдяки розширенню охоплення АРТ (2). На частку людей з ВІЛ, як і раніше, припадає непропорційно велика кількість летальних наслідків від ТБ у світі (14,7% смертельних випадків проти 8,2% випадків ТБ), проте з 2000 року відзначають тенденцію до зниження показників смертності на 69% (1).

У США показники захворюваності на ТБ є найнижчими за всю історію спостережень: у 2019 році було зареєстровано 8916 осіб з ТБ (3). Приблизно дві третини людей (6364 особи, 71,4%) з нещодавно виявленим ТБ народилися поза межами США. Показники захворюваності на ТБ, пов'язаний з ВІЛ, у США значно знизилася, зокрема завдяки значному розповсюдженню АРТ (4, 5). Серед усіх пацієнтів з ТБ із відомим ВІЛ-статусом у США в 2019 році 373 (4,7%) особи були коінфіковані ВІЛ (7,6% серед хворих на ТБ віком 25–44 роки) (3). У чотирьох штатах (Флорида, Джорджія, Міссурі та Північна Дакота) і Пуерто-Ріко рівень коінфекції ВІЛ серед хворих на ТБ перевищив 8%.

## Латентна туберкульозна інфекція

Туберкульозна інфекція виникає при вдиханні людиною краплинних ядер, що містять мікроорганізми *Mycobacterium tuberculosis*. Зазвичай протягом 2–12 тижнів після інфікування завдяки імунній відповіді обмежується розмноження туберкульозних паличок. Однак життєздатні бацили зберігаються протягом багатьох років, і цей стан називається латентною туберкульозною інфекцією (ЛТБІ). В осіб з ЛТБІ відсутні симптоми і вони не є контагіозними. Захворювання на ТБ (що визначається як клінічно активне захворювання, часто з позитивними результатами мікроскопії мокротиння і культурального дослідження) може розвинутиися невдовзі після контакту з мікроорганізмами *M. tuberculosis* (первинне захворювання) або після реактивації латентної інфекції. Щорічний ризик захворювання на ТБ внаслідок реактивації ЛТБІ в осіб із нелікованою ВІЛ-інфекцією становить від 3% до 16% на рік, що приблизно відповідає пожиттєвому ризику захворювання на ТБ для ВІЛ-негативних осіб з ЛТБІ (близько 5%) (6–11). Наявність ризику захворювання на ТБ відзначають вже у перший рік після інфікування ВІЛ (12). Зараження ТБ може відбутися за будь-якої кількості клітин CD4, хоча ризик підвищується з прогресуванням імунодефіциту (12, 13). Навіть за умови отримання ефективною АРТ ризик захворювання на ТБ у людей з ВІЛ залишається вищим, ніж серед загального населення. За підрахунками, щорічний ризик розвитку ТБ в осіб з ЛТБІ (діагностованою за позитивним результатом туберкулінової шкірної проби [ТШП] або за результатами тесту вивільнення гамма інтерферону [ТВГП] при відсутності діагнозу ТБ) у 3–12 разів вищий для людей з ВІЛ, які не отримують лікування, ніж для неінфікованих ВІЛ осіб (14, 15). Крім того, у двох дослідженнях серед дорослих людей з ВІЛ, що не отримували АРТ, особи, в яких розвинувся ТБ, мали вищий показник вірусного навантаження (16), вищий ризик прогресування ВІЛ-інфекції (16) та летального наслідку (17), ніж пацієнти контрольної групи з подібним показником кількості клітин CD4 без ТБ. У США фактором ризику зараження ТБ є народження або проживання за межами країни (18).

Ризик прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів знижується як за рахунок АРТ, так і завдяки лікуванню ЛТБІ (17, 19–22). Профілактична терапія ізоніазидом у поєднанні з АРТ сприяє зниженню ризику захворювання на ТБ на 76% серед людей з ВІЛ у Бразилії (23). Крім того, профілактична терапія ізоніазидом і АРТ незалежно та адитивно сприяли зниженню ризику летального наслідку й розвитку тяжких захворювань, пов'язаних з ВІЛ (19, 21).

### Діагностика ЛТБІ

Всі люди з ВІЛ мають пройти обстеження на наявність ЛТБІ під час встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції незалежно від епідеміологічного ризику інфікування ТБ (АІІ). Два діагностичні тести для виявлення інфекції *M. tuberculosis*, доступні на сьогодні у США, ТВГІ і ТШП, допомагають диференціювати осіб з ТБ і без ТБ-інфекції. Проте діагностична точність ТШП і ТВГІ обмежена; негативний результат тесту не виключає діагнозу ЛТБІ або захворювання на ТБ, а отримання лише позитивного результату тесту не обумовлює необхідність терапії ЛТБІ. При використанні результатів ТВГІ або ТШП і прийнятті медичних рішень з позиції громадського здоров'я слід враховувати епідеміологічні показники, історичну та іншу клінічну інформацію.

Особи з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (кількість клітин  $CD4 < 200$  клітин/мм<sup>3</sup>) та негативними результатами діагностичних тестів на ЛТБІ за відсутності показань до початку емпіричного лікування ЛТБІ (тобто відсутність нещодавнього контакту із культурально підтвердженим випадком ТБ) мають пройти повторне тестування на ЛТБІ після початку АРТ і досягнення кількості клітин  $CD4$  на рівні  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup> для підтвердження того, що початковий результат тесту був дійсно негативним (24, 25). Проведення щорічного тестування на ЛТБІ з використанням ТШП або ТВГІ рекомендовано тільки людям з ВІЛ, які мають в анамнезі негативний результат тестування на інфекцію і зазнають високого ризику повторного або постійного контакту з особами, хворими на активну форму ТБ (наприклад, під час ув'язнення, поїздки до країни з високим рівнем захворюваності на ТБ, бездомність, проживання в умовах значного скупчення людей).

Традиційно ЛТБІ визначають за наявністю позитивного результату ТШП (ущільнення  $\geq 5$  мм через 48–72 години у людей з ВІЛ) в осіб без клінічних або рентгенологічних ознак захворювання на ТБ. Незважаючи на великий досвід проведення ТШП серед людей з ВІЛ, тест має ряд недоліків: необхідність двох відвідувань для проведення тесту і зчитування результату, знижена специфічність (хибнопозитивні результати) серед осіб, які отримали вакцинацію БЦЖ, та знижена чутливість (хибнонегативні результати) серед осіб з вираженим імунодефіцитом (26). Ці обмеження при проведенні ТШП призвели до ширшого використання ТВГІ для виявлення ЛТБІ.

За даними раніше проведених досліджень, ТВГІ загалом має вищу специфічність, ніж ТШП, вищі показники виявлення при контакті з *M. tuberculosis* і менший ризик виникнення перехресної реакції з вакцинацією БЦЖ або при впливі інших нетуберкульозних мікобактерій (27, 28). Крім того, за даними проспективного дослідження, проведеного серед 1510 ВІЛ-інфікованих осіб у США, при використанні ТВГІ було виявлено вищу чутливість, ніж при застосуванні ТШП, хоча і ТШП, і ТВГІ (з використанням американських критеріїв у 5 мм для ТШП і у 0,35 МО/мл для QuantiFeron-TB Gold In-Tube [QFT-GIT]) можуть скоріше призвести до гіпердіагностики ЛТБІ, ніж до недовиявлення у популяції з рівнем поширеності ЛТБІ у 5% або нижче (29).

До ТВГІ належать T-SPOT.TB і QFT-TB Gold Plus (QFT-Plus). Як і у випадку з ТШП, наявність прогресуючого імунодефіциту асоціюється зі зниженням чутливості ТВГІ (30). Крім того, відтворюваність позитивних результатів ТВГІ може бути обмеженою. Серед 46 ВІЛ-інфікованих людей, в яких перші позитивні результати було отримано за допомогою тесту QFT-GIT, 33 (72%) особи отримали негативні результати при повторному тестуванні, особливо це стосувалось результатів на межі нижнього діапазону позитивних результатів,

визначеного виробником (31). Подібні результати, отримані серед медичних працівників, призвели до перегляду рекомендацій CDC щодо регулярного проведення тестування медичного персоналу США за відсутності явних факторів ризику нового або поточного контакту з хворими на ТБ (32). Таким чином, за відсутності високого ризику повторного або поточного контакту з хворими на активну форму ТБ проведення щорічного тестування серед людей з ВІЛ не рекомендовано.

У людей з ВІЛ відзначають слабку або помірну кореляцію між результатами ТСТ та ТВГІ (33, 34). Отримання позитивних результатів ТШП або ТВГІ у ході проспективних досліджень було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку захворювання на ТБ (35–37); за даними деяких досліджень, пацієнти з позитивним результатом ТВГІ мали вищий ризик подальшого розвитку захворювання на ТБ, ніж особи з позитивним результатом ТШП (38, 39). Незважаючи на виявлені недоліки, наявність позитивного результату ТШП дає змогу з високим ступенем вірогідності стверджувати, що лікування ЛТБІ знизить ризик розвитку ТБ у людей з ВІЛ (17). Зараз тривають дослідження щодо оцінювання аналогічних прогностичних властивостей при застосуванні ТВГІ.

У США впровадження у програмних умовах скринінгу на ТБ не було оптимальним: тільки 47–69% пацієнтів пройшли первинне обстеження (40–43). Використання ТВГІ для скринінгу на ТБ може збільшити частку пацієнтів, які пройшли базовий і необхідний подальший скринінг на ТБ.

Хоча результати остаточних порівнянь ТШП і ТВГІ для скринінгу ВІЛ-інфікованих осіб в умовах низького рівня захворюваності відсутні, і ТШП, і схвалені ТВГІ вважають підходящими для скринінгу ТБ серед людей із ВІЛ у США (29, 44). Деякі експерти пропонують використовувати ТШП та ТВГІ у поетапному або послідовному порядку для скринінгу на ЛТБІ, однак прогностичну цінність такого підходу не визначено, а його впровадження може бути проблематичним. У США не рекомендовано планове використання ТШП і ТВГІ для одного пацієнта при проведенні скринінгу на ЛТБІ (45).

Як тести імунної реактивності проти *M. Tuberculosis* ТШП та ТВГІ часто бувають позитивними в осіб із захворюванням на ТБ. Тому всі особи з позитивними результатами ТШП або ТВГІ мають пройти обстеження на наявність активного захворювання на ТБ (44). Більшість, але не всі ВІЛ-інфіковані із захворюванням на ТБ, мають симптоми (наприклад, кашель, лихоманка, пітливість, втрата маси тіла, лімфаденопатія); відсутність будь-якого з цих симптомів має 97-відсоткове негативне прогностичне значення для культурально-позитивного ТБ в умовах обмежених ресурсів, хоча це значення варіюється залежно від попередньої вірогідності (46). Додавання рентгенографії грудної клітки призводить до підвищення чутливості цього алгоритму скринінгу, але зниження специфічності. Слід зазначити, що у симптоматичного пацієнта з клінічною підозрою на ТБ отримання негативного результату ТШП або ТВГІ не виключає захворювання на ТБ.

Проведення культурального дослідження зразків мокротиння є «золотим стандартом» діагностики легеневого ТБ, однак при обстеженні людей з ВІЛ за відсутності легневих симптомів, особливо в умовах низької поширеності захворювання, цей метод не вирізняється високою ефективністю. Тому для виключення захворювання на ТБ у пацієнта з позитивним результатом ТШП або ТВГІ зазвичай достатньо негативного результату симптоматичного скринінгу (зокрема з відсутністю кашлю будь-якої тривалості) у поєднанні з результатами рентгенографії грудної клітки в межах норми (44).

### **Лікування латентної туберкульозної інфекції**

Після виключення активного захворювання на ТБ, за відсутності інших медичних протипоказань, ВІЛ-інфіковані люди з позитивним результатом скринінгового тесту на ТБ мають отримати лікування ЛТБІ (AI), якщо немає документального підтвердження попереднього лікування активної форми ТБ або ЛТБІ (47). Крім того, люди з ВІЛ, які

перебувають у тісному контакті із хворим на ТБ, повинні отримувати лікування ЛТБІ незалежно від результатів скринінгового тесту на ТБ (АІІ). Після успішного лікування ЛТБІ у людей з ВІЛ не рекомендовано проведення повторного тестування з використанням ТШП або ТВГІ; якщо попередній результат тестування був позитивним, результат подальшого тестування зазвичай не буде негативним.

Люди з ВІЛ у США із негативним результатом ТШП або ТВГІ, за відсутності нещодавнього контакту з хворим на ТБ, найімовірніше, не отримають користі від лікування ЛТБІ, а призначення профілактичної терапії загалом не рекомендовано (АІІІ), на відміну від країн із значною поширеністю ТБ, де профілактика ізоніазидом сприяла зниженню ризику розвитку ТБ і смертності серед людей з ВІЛ незалежно від результатів ТШП або ТВГІ (22).

Лікування ЛТБІ та АРТ незалежно один від одного знижують ризик захворювання на ТБ (20, 21, 23, 48, 49). Тому для осіб з ЛТБІ (АІ) рекомендовано призначення обох видів лікування (АІ). З огляду на важливі лікарські взаємодії між рифаміцинами та деякими АРВП, вибір схеми лікування ЛТБІ залежатиме від поточної або запланованої схеми АРТ пацієнта. Відкладення АРТ до завершення лікування ЛТБІ не рекомендовано (АІ) (21).

### **Рекомендовані схеми лікування ЛТБІ**

#### **ЗНР**

- Рифапентин (доза із врахуванням маси тіла, п/о, один раз на тиждень) плюс ізоніазид (в дозі 15 мг/кг, п/о, один раз на тиждень; максимальна доза – 900 мг) плюс піридоксин (в дозі 50 мг, п/о, один раз на тиждень) упродовж 12 тижнів – одна з двох рекомендованих схем лікування ЛТБІ (АІ) (47).

За даними двох рандомізованих контрольованих дослідженнях, схема рифапентин плюс ізоніазид з прийомом один раз на тиждень протягом 12 тижнів (ЗНР) була настільки ж ефективною і добре переносилася, як і щоденний прийом ізоніазиду протягом 6–9 місяців, зокрема у людей з ВІЛ із кількістю клітин CD4 > 350 клітин/мм<sup>3</sup>, які ще не отримували АРТ (50, 51). Показники завершення лікування із призначенням схеми ЗНР при самостійному прийомі були нижчими, ніж при терапії під безпосереднім наглядом, але загальний результат був не гіршим серед учасників дослідження, зареєстрованих у США, і загалом високим (52).

Хоча осіб, які отримують АРТ, не було включено у дослідження 3-ї фази ЗНР (53), фармакокінетичний профіль ефавіренцу зі щоденним прийомом рифапентину та ізоніазиду є сприятливим (54, 55). У здорових добровольців було виявлено незначне підвищення концентрації ралтегравіру при прийомі рифапентину один раз на тиждень (56). За даними непорівняльного дослідження фази 1/2 серед ВІЛ-інфікованих осіб, які отримували долутегравір і схему ЗНР, рифапентин призводив до зниження концентрації долутегравіру на 26%; тим не менш, концентрація долутегравіру залишалася вищою за 90% максимальної інгібіторної концентрації в усіх учасників, окрім одного; також в усіх учасників зберігався невизначальний рівень вірусного навантаження впродовж усього періоду дослідження (57). Виходячи з даних фармакокінетики та враховуючи обмеженість результатів, ЗНР рекомендовано застосовувати в осіб з вірусологічною супресією, які отримують ефавіренц, ралтегравір або долутегравір (з дозуванням один раз на добу) без коригування дози рифапентину, ізоніазиду або схеми АРТ (АІІ) (58).

#### **ЗНР**

- Рекомендованим варіантом лікування ЛТБІ у людей з ВІЛ є також призначення ізоніазиду (в дозі 300 мг, п/о, щоденно) плюс рифампін (в дозі 600 мг, п/о, щоденно) плюс піридоксин (в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно) протягом трьох місяців (АІ).

За даними досліджень, проведених серед неінфікованих ВІЛ дорослих і дітей з позитивним результатом ТШП, в осіб, які отримували схему ЗНР, ризик захворювання на ТБ, виникнення гепатотоксичності та інших побічних реакцій, які б потребували припинення лікування, був однаково низьким порівняно до людей, які щоденно отримували ізоніазид упродовж  $\geq 6$  місяців (59–63). У ході декількох досліджень, проведених серед людей з ВІЛ, не було виявлено різниці у рівні захворюваності на ТБ між пацієнтами, які отримували схему ЗНР, і особами, які отримували ізоніазид щоденно упродовж  $\geq 6$  місяців, незалежно від результату ТШП (64–67); виникнення гепатотоксичності відзначали рідше серед людей, які отримували схему ЗНР, але побічні реакції, що обмежують лікування, траплялись частіше (47). При використанні тільки рифампіну для лікування ЛТБІ може знадобитися або коригування дози, або заміна основних АРВП (див. нижче таблицю «Рекомендації з дозування АМБП»).

### **Альтернативні схеми лікування ЛТБІ**

#### **Ізоніазид**

- Ізоніазид (в дозі 300 мг, п/о, щоденно) плюс піридоксин (в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно) протягом 6–9 місяців є альтернативною схемою лікування ЛТБІ, особливо при виникненні лікарських взаємодій між рифаміцинами та АРВП, що обмежує використання рифаміцинів для лікування ЛТБІ (**АII**).

Щоденний прийом ізоніазиду протягом 6–9 місяців є ефективним і досить добре переноситься; випадки тяжкої токсичності є рідкісним явищем (21, 67–71). Проте частота завершення лікування неоптимальна, що знижує ефективність препарату (72). Існує більша вірогідність завершення терапії при призначенні схем із коротшим терміном лікування (52, 53, 72–76). Периферична нейропатія, гепатит та висипання можуть бути спричинені як ізоніазидом, так і деякими АРВП. При використанні ізоніазиду для профілактики периферичної нейропатії слід додатково приймати піридоксин у дозі 25–50 мг/добу (**АIII**).

#### **4R**

- Рифампін (в дозі 600 мг, п/о, щоденно) протягом чотирьох місяців є альтернативною схемою лікування ЛТБІ у людей з ВІЛ-інфекцією (**VI**).

У великому дослідженні із залученням понад 6000 учасників, переважно з негативним серологічним ВІЛ-статусом, порівнювали 4 місяці щоденного прийому рифампіну (4R) та 9 місяців щоденного прийому ізоніазиду (9H) (70). Незважаючи на низькі показники захворюваності на активний ТБ в обох групах, схема 4R не поступалася ефективністю схемі 9H. Показники завершення лікування були значно вищими, а виникнення побічних реакцій відзначали рідше у групі 4R, ніж у групі 9H (78,8 проти 63,2%;  $p < 0,001$  та 1,5 проти 2,6%;  $p = 0,003$  відповідно). Проте тільки 255 учасників були людьми з ВІЛ, що обмежує узагальнення отриманих результатів для цієї популяції. Хоча CDC/NTCA рекомендовано застосування схеми 4R як найкращого методу лікування ЛТБІ у неінфікованих ВІЛ осіб, з огляду на відсутність даних досліджень серед людей з ВІЛ, схему 4R рекомендовано лише як альтернативу схемам ЗНР, ЗНР, 6H і 9H у людей з ВІЛ (**VI**). При використанні тільки рифампіну для лікування ЛТБІ може знадобитися або коригування дозування, або заміна основних АРВП. З огляду на теоретичний, але недоведений, ризик розвитку лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ) при монотерапії рифаміцином у випадку невиявленої ранньої стадії ТБ та відносно низьку ефективність лише скринінгу симптомів у людей з ВІЛ, які отримують АРТ (77, 78), деякі лікарі проводять культуральне дослідження мокротиння перед призначенням схеми 4R для лікування ЛТБІ. Оскільки дані щодо застосування схеми 4R у людей з ВІЛ-інфекцією обмежені, існують побоювання щодо використання цієї схеми у людей з низьким показником кількості клітин CD4, а дані щодо застосування 4-місячного курсу рифабутину у людей як з ВІЛ-інфекцією, так і без неї відсутні, призначення монотерапії рифабутином не рекомендовано (**АIII**). Також не рекомендовано використання 2-місячної схеми рифампін плюс піразинамід з огляду на ризик розвитку тяжкої, іноді смертельної гепатотоксичності (**АII**) (79, 80, 81).

## *1НР*

- Ізоніазид (в дозі 300 мг, п/о, щоденно) плюс рифапентин (п/о, щоденно) плюс піридоксин (в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно) упродовж чотирьох тижнів – альтернативна схема для лікування ЛТБІ у людей з ВІЛ (**ВІ**).

У дослідженні BRIEF-TB (ACTG 5279) порівнювали застосування схеми 1-місячного щоденного прийому рифапентину плюс ізоніазид (1НР) і 9-місячного щоденного прийому ізоніазиду (9Н) у людей з ВІЛ, які мешкають здебільшого у регіонах з високим рівнем поширеності ТБ (захворюваність на ТБ >60 на 100 тисяч населення) (74). В середньому показник кількості клітин CD4 в учасників дослідження становив 470 клітин/мм<sup>3</sup>, 50% учасників отримували АРТ (ефавіренц або невірапін) на момент початку дослідження, 21% учасників дослідження мали позитивний результат ТШП. Результат застосування схеми 1НР не поступався 9Н при порівнянні комбінованих наслідків: підтверджений або ймовірний ТБ, смерть від ТБ та смерть з невідомої причини. Показник завершення лікування (за самозвітами) становив 97% у групі 1НР і 90% у групі 9Н. Слід зазначити, що незважаючи на підвищений ризик розвитку ЛТБІ у популяції людей з ВІЛ через високий рівень ендемічності, кількість учасників з підтвердженим ЛТБІ за результатами ТШП або ТВГІ була низькою (23%), а загальна частота випадків захворювання (тобто кількість учасників, в яких розвинувся активний ТБ в обох групах) також була низькою (0,56 на 100 людино-років) після понад трьох років спостереження. Враховуючи ці дані, 1НР рекомендується як альтернативна схема лікування ЛТБІ у людей з ВІЛ (**ВІ**). У настанові CDC/NTCA не включено схему 1НР до переліку рекомендованих або альтернативних схем лікування, оскільки дослідження BRIEF-TB проводили переважно серед людей з ВІЛ в умовах значної поширеності ТБ, у більшості з яких були відсутні позитивні результати тестів на ЛТБІ. З огляду на позитивні результати дослідження, а також зручність і безпечність схеми лікування, деякі лікарі можуть надати перевагу використанню 1НР для лікування ЛТБІ в якості альтернативного варіанту поряд із рекомендованими у чинній настанові CDC/NTCA режимами. Якщо АРТ призначають разом із схемою 1НР, то слід використовувати режим на основі ефавіренцу (**АІ**). Зараз триває дослідження щодо спільного призначення 1НР з долутегравіром (54, 82), для використання АРТ на основі долутегравіру слід дочекатися результатів цього дослідження.

### *Лікування ЛТБІ після контакту з ЛС-ТБ*

Для осіб, які зазнали впливу ЛС-ТБ, схему лікування ЛТБІ слід обирати після консультації з фахівцями або органами охорони здоров'я (**АІІІ**) (83).

### *Моніторинг побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням ЛТБІ*

Особи, які отримують АМБТ, мають щомісяця проходити обстеження для оцінювання прихильності до лікування та виявлення можливої токсичності препарату. Хоча ризик розвитку гепатиту при застосуванні ізоніазиду у людей з ВІЛ не вищий, ніж у неінфікованих ВІЛ осіб, перед початком лікування ЛТБІ в них слід визначити рівень АСТ або АЛТ та загального білірубіну в сироватці крові, за наявності відхилень – повторити аналіз (47). Особи із супутнім хронічним вірусним гепатитом та люди похилого віку мають підвищений ризик виникнення гепатотоксичності, пов'язаної із застосуванням ізоніазиду; при лікуванні ЛТБІ такі пацієнти мають перебувати під ретельним наглядом (84, 85).

Після початку прийому ізоніазиду показники АЛТ і АСТ часто підвищуються протягом перших трьох місяців лікування, але згодом повертаються до норми, незважаючи на продовження терапії. Виникнення гепатотоксичності також можливе при використанні рифаміцинів, хоча такі випадки є більш рідкісними, ніж при використанні ізоніазиду (71, 74). До факторів, що підвищують ризик розвитку медикаментозного клінічного гепатиту, належать щоденне вживання алкоголю, наявність супутніх захворювань печінки та одночасне застосування інших гепатотоксичних препаратів. При кожному відвідуванні



пацієнта слід запитувати про дотримання режиму лікування, прийом нових лікарських засобів та вживання алкоголю, а також проводити обстеження для виявлення можливих побічних реакцій на лікування ЛТБІ (наприклад, анорексія невизначеної етіології, нудота, блювання, потемніння сечі, жовтяниця, висипання, постійна парестезія рук та ніг, хронічна втомилюваність, слабкість або лихоманка тривалістю понад три дні, болісні відчуття в області живота, легкі синці або кровотечі, артралгія), попереджуючи про необхідність негайно припинити прийом препаратів при виникненні будь-яких з них і повернутися до медичного закладу для обстеження (АШ).

Якщо рівень АЛТ або АСТ у сироватці крові підвищується більш ніж у п'ять разів від верхньої межі норми за відсутності симптомів або більш ніж утричі від верхньої межі норми за наявності симптомів (або більш ніж удвічі від первинного показника у пацієнтів з початковим рівнем трансаміназ поза межами норми), лікування ЛТБІ слід припинити (АШ).

Остаточне рішення про відновлення терапії із застосуванням тих самих або інших препаратів для лікування ЛТБІ слід ухвалювати після співставлення ризику додаткового ураження печінки з користю від запобігання прогресуванню ТБ (86), після консультації з експертом із лікування ЛТБІ у людей з ВІЛ.

### **Клінічні прояви ТБ**

Як і у неінфікованих ВІЛ осіб, у людей з ВІЛ-інфекцією, хворих на ТБ, захворювання може мати безсимптомний перебіг, але результат культурального дослідження мокротиння буде позитивним (субклінічний ТБ) (87). В амбулаторних пацієнтів із ВІЛ наявність будь-якого з класичних симптомів ТБ (тобто кашлю, лихоманки з кровохарканням, нічної пітливості, втрати маси тіла) має високу чутливість, але низьку специфічність для діагностики ТБ при оцінюванні в умовах обмежених ресурсів (46). У людей з ВІЛ, які отримують АРТ, чутливість класичних симптомів ТБ нижча (77).

Прояви ТБ залежать від стадії імунодефіциту (88, 89). У пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup> ВІЛ-асоційований ТБ загалом схожий на ТБ у неінфікованих ВІЛ осіб. У більшості пацієнтів захворювання обмежується локалізацією у легенях, типовими рентгенографічними проявами є наявність інфільтратів у верхній долі з кавітацією або без неї (90).

У пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> рентгенографічні прояви ТБ легень помітно відрізняються: відсутня тенденція до локалізації легеневих інфільтратів у верхніх долях, а наявність кавітації відзначають рідко (88, 90, 91). Часто у пацієнтів з респіраторними симптомами і позитивним результатом культурального дослідження мокротиння відсутні відхилення від норми на рентгенограмі грудної клітки. За результатами КТ грудної клітки можуть бути виявлені незначні ретикулонодулярні інфільтрати, попри відсутність патології на рентгенограмі грудної клітки (92).

З прогресуванням імунодефіциту частіше виявляють позалегеневий (зокрема лімфаденіт, плеврит, перикардит і менінгіт) або дисемінований ТБ. У пацієнтів з вираженою імунною недостатністю ТБ може мати перебіг тяжкого системного захворювання з високою температурою, швидким прогресуванням і ознаками сепсису (93). Клінічні прояви позалегеневого ТБ у людей з ВІЛ суттєво не відрізняються від таких у неінфікованих ВІЛ осіб. Ризик наявності ТБ необхідно враховувати при захворюваннях будь-якої ділянки тіла (94), особливо у пацієнтів із захворюваннями ЦНС, коли для покращення наслідків необхідним є призначення раннього лікування ТБ (95–97).

Після початку АРТ відновлення функції імунної системи може маскувати субклінічне захворювання на ТБ, призводячи до вираженого запалення у вогнищах інфекції (див. виявлення ТБ-асоційованого запального СВІС нижче).

## Діагностика

Початкове діагностичне дослідження на ТБ має бути спрямоване на анатомічну локалізацію симптомів або ознак (наприклад, легені, лімфатичні вузли, сеча, СМР) (44). Ураження легень можливе при будь-якій кількості клітин CD4 (87, 98). Початкове обстеження пацієнта з підозрою на ВІЛ-асоційований ТБ завжди має включати візуалізацію грудної клітки, навіть за відсутності легеневих симптомів чи ознак. Однак рентгенографія грудної клітки є недосконалим методом виявлення легеневого ТБ, особливо у пацієнтів з прогресуючим імунodefіцитом, в яких можливе отримання позитивного результату культурального дослідження мокротиння щодо наявності ТБ, незважаючи на результати рентгенографії грудної клітки у межах норми (99, 100). Тому у ВІЛ-інфікованих осіб із симптомами ТБ та результатами рентгенографії грудної клітки у межах норми необхідно проводити мікроскопію мокротиння, тестування за методом ампліфікації нуклеїнових кислот (НК) та культуральне дослідження на ТБ (44).

У людей з ВІЛ-інфекцією, особливо з прогресуючим імунodefіцитом і некавітаційним захворюванням, часто виявляють ТБ із негативним результатом мікроскопії мокротиння та позитивним результатом культурального дослідження (101). Однак тести за методом ампліфікації НК мають вищу чутливість, ніж мікроскопія мокротиння, а на результат культурального дослідження не впливає ані ВІЛ, ані стадія імунodefіциту (44, 102). Використанням трьох зразків для мікроскопії мокротиння і культурального дослідження рекомендовано на підставі результатів великого дослідження серед пацієнтів з ВІЛ, яке показало 10-відсоткове додаткове виявлення при проведенні культурального дослідження другого і третього зразків (103).

Ураження лімфатичних вузлів є поширеним явищем при ТБ, пов'язаному з ВІЛ-інфекцією, а сукупне виявлення випадків за результатами гістопатології, мікроскопії та культурального дослідження аспірату збільшених лімфатичних вузлів є досить високим (104). На результати гістопатології також впливає ступінь імунodefіциту. В осіб з відносно збереженою імунною функцією спостерігають типове гранулематозне запалення, характерне для ТБ. При прогресуючому імунodefіциті гранульоми недостатньо сформовані або можуть бути взагалі відсутні (89).

За наявності клінічних ознак ураження слід провести взяття зразків плевральної рідини, перикардіальної рідини, асцити і СМР. Відділенням патології інфекційних хвороб CDC запропоновано проведення ПЛР для молекулярного виявлення *M. tuberculosis* з використанням як свіжих, так і фіксованих у формаліні зразків тканин. Медичні працівники і патологоанатоми мають спершу зв'язатися з державним або місцевим департаментом охорони здоров'я, щоб направити зразки на експертизу. Потім представник департаменту охорони здоров'я має звернутися за адресою [pathology@cdc.gov](mailto:pathology@cdc.gov) для отримання попередньої згоди на консультацію. Виявлення культури мікобактерій у зразках сечі та крові залежить від клінічної ситуації; у пацієнтів з прогресуючим імунodefіцитом показник виявлення культури із цих двох легкодоступних зразків рідин організму може бути відносно високим (89, 94) і дати змогу встановити остаточний діагноз, а також бути єдиним джерелом ізоляту для проведення тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ) (105).

### **Тестування за методом ампліфікації НК**

Тести за методом ампліфікації НК забезпечують швидку діагностику ТБ, а деякі з них також дають змогу швидко виявити медикаментозну резистентність. Отримання позитивного результату тесту за методом ампліфікації НК свідчить про високу ймовірність захворювання на ТБ, якщо було використано зразки мазків, позитивних на кислотостійкі бактерії. Проте, оскільки у ВІЛ-інфікованих осіб з прогресуючим імунodefіцитом можуть зустрічатися нетуберкульозні мікобактеріальні інфекції, негативні результати тесту за методом ампліфікації НК при використанні позитивного мазка можуть свідчити про наявність нетуберкульозної мікобактеріальної інфекції та використовуватись для скерування терапії і ухвалення рішення про необхідність ізоляції пацієнта.

Тести за методом ампліфікації НК більш чутливі, ніж мазок на кислотостійкі бактерії; при використанні цього тесту позитивний результат отримують у 50–80% мікроскопічно-негативних і культурно-позитивних зразків (106, 107), а при проведенні трьох тестів за методом ампліфікації НК – до 90%. Тому всім пацієнтам з підозрою на легеневий ТБ рекомендовано використовувати хоча б один зразок для проведення тестування за методом ампліфікації НК (44, 108). Метод ампліфікації НК також можна використовувати для тестування позалегенових зразків, проте слід враховувати, що чутливість часто є нижчою, ніж у зразків мокротиння (44).

Xpert MTB/RIF™ – це автоматизований тест за методом ампліфікації НК, що дозволяє виявляти як *M. tuberculosis*, так і мутації гену *rpoB*, пов'язані з резистентністю до рифампіну. Він широко застосовується при значній поширеності ТБ в умовах обмежених ресурсів для первинного діагностичного тестування на ТБ у пацієнтів з ВІЛ (109). Цей тест поєднує в собі прості вимоги до обробки у лабораторії і швидке отримання результатів (протягом 2 годин). За даними метааналізу, загальна чутливість і специфічність тесту Xpert MTB/RIF становила 88% (95% ДІ: 83–92%) і 98% (95% ДІ: 97–99%) відповідно. Рівень чутливості цього тесту серед людей з ВІЛ дещо нижчий (загальна чутливість 80%; 95% ДІ: 67–88%), ніж у неінфікованих ВІЛ пацієнтів (загальна чутливість 89%; 95% ДІ: 81–94%) (110); проте це може бути частково пов'язано з вищою поширеністю мікроскопічно-негативних захворювань у людей з ВІЛ (111). У Південній Африці рівень чутливості тесту Xpert MTB/RIF був пов'язаний з кількістю клітин CD4, причому чутливість була вищою у пацієнтів з більш вираженим імунодефіцитом (112).

Чутливість тесту Xpert MTB/RIF при дослідженні позалегенових зразків становить 95% для позитивних мазків та 69% для негативних мазків (113). Середня чутливість варіюється залежно від типу зразка, при цьому вищий показник виявлення отримано при дослідженні зразків лімфатичних вузлів (96%), СМР (85%) та аспірату шлунку (78%), а нижчий – при дослідженні плевральної рідини (34%) та інших неплевральних серозних рідин (67%). Також було відзначено високу діагностичну точність при застосуванні Xpert MTB/RIF для дослідження зразків калу в людей із легневим ТБ (114), що може стати альтернативою для ВІЛ-інфікованих осіб, які проходять обстеження на ТБ, при неможливості отримання зразку відхаркуваного мокротиння.

MTB/RIF Ultra нового покоління дає змогу підвищити чутливість наявної тест-платформи, однак на сьогодні застосування цього тесту не схвалено FDA і він недоступний у США. В даний час платформу Xpert модифікують для включення інших мішеней медикаментозної резистентності, що може допомогти у розробці схеми лікування ЛС-ТБ, особливо в умовах відсутності доступу до традиційних методів ТМЧ на основі культурального дослідження або секвенування (див. підрозділ «Тестування на медикаментозну резистентність» нижче) (115).

### **Ліноарабіноманнан (LAM)**

LAM – це полісахарид клітинної стінки *M. tuberculosis*, який може бути виявлений у сечі хворих на ТБ (116–119). Було продемонстровано, що додатковий діагностичний тест на LAM має вищий рівень чутливості та специфічності при використанні у ВІЛ-інфікованих осіб з прогресуючою імуносупресією, проте у США він не є комерційно доступним.

### **Тестування на медикаментозну резистентність**

Наявність медикаментозної резистентності слід припускати в усіх людей з ВІЛ, особливо в осіб, що відповідають будь-якому з наступних критеріїв:

- відомий контакт із хворим на ЛС-ТБ;
- проживання у місцях з високим рівнем захворюваності на первинний ЛС-ТБ;
- стійко позитивні результати мікроскопії чи культурального дослідження впродовж чотирьох місяців лікування або після завершення терапії;
- наявність попереднього лікування ТБ в анамнезі, особливо якщо воно не проводилося під безпосереднім наглядом або було перервано з будь-якої причини.

В усіх пацієнтів з підозрою на ТБ слід проводити швидкий молекулярний ТМЧ до ізоніазиду та рифампіну з використанням вихідних зразків, оскільки стійкість до ізоніазиду або рифампіну пов'язана з підвищеним ризиком невдачі лікування, рецидивом ТБ та виникнення резистентності до інших АМБП (120).

Наявність ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ; визначається як стійкість принаймні до ізоніазиду та рифампіну) або ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ; визначається як МЛС-ТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів та канаміцину, амікацину або капреоміцину) пов'язано зі значним підвищенням ризику летального наслідку (121). Тому раннє виявлення лікарської стійкості з відповідним коригуванням схеми лікування згідно результатів як повного молекулярного, так і традиційного ТМЧ має вирішальне значення щодо ефективності лікування ТБ та обмеження передачі ЛС-ТБ (44).

В усіх пацієнтів з ТБ слід проводити фенотипічний ТМЧ до АМБП першого ряду (ізоніазиду, рифампіну, етамбутолу та піразинаміду), незалежно від джерела зразка. Необхідно провести молекулярне тестування на резистентність і повторити ТМЧ, якщо результат культурального дослідження мокротиння залишається позитивним на *M. tuberculosis* через 4 місяці лікування або стає позитивним через один місяць чи більше після отримання негативного результату. Тестування на резистентність до АМБП другого ряду (фторхінолони, бедаквілін, лінезолід, клофазимін, аміноглікозиди, етіонамід тощо) слід проводити тільки з використанням зразків із резистентністю до АМБП першого ряду у референс-лабораторіях, які мають значний досвід роботи з цими методами дослідження (108).

#### ***ТМЧ на основі культурального дослідження***

Традиційний ТМЧ на основі культурального дослідження широко використовують, він валідований для препаратів першого ряду. Проте недолік цього методу полягає у тому, що через повільне зростання *M. tuberculosis* час виконання звичайного бульйонного або агарового посіву з подальшим ТМЧ може тривати до 8 тижнів (122). Протягом цього часу пацієнти з ЛС-ТБ можуть отримувати неефективну емпіричну терапію ТБ за схемою першого ряду, що може призвести до продовження передавання інфекції, подальшого погіршення клінічної картини, набуття додаткової медикаментозної резистентності та летального наслідку, особливо в осіб із ВІЛ (121). Однак для багатьох препаратів другого ряду, що застосовують для лікування МЛС-ТБ та ШЛС-ТБ, традиційний ТМЧ залишається або «золотим стандартом», або єдиним доступним методом, оскільки молекулярні кореляти фенотипічної медикаментозної стійкості неповні.

#### ***Молекулярні тести на медикаментозну резистентність***

Генотипічне тестування для виявлення мутацій, що зумовлюють медикаментозну стійкість, дає змогу швидко виявити резистентність. Було проведено дослідження для виявлення мутацій і лікарської стійкості при застосуванні низки АМБП (123). Комерційні тести за методом ампліфікації НК, як-от Xpert MTB/RIF, виявляють мутації резистентності, пов'язані з використанням рифампіну, а комерційно доступні лінійні зонд-аналізи (LPA) визначають генотипічну стійкість до рифампіну та ізоніазиду (111, 124). Слід зазначити, що результати зонд-аналізів, включно з Xpert MTB/RIF і LPA, мають бути підтверджені результатами послідовних тестів та ТМЧ на основі культурального дослідження. Для первинного оцінювання або підтвердження медикаментозної резистентності, виявленої за допомогою вищезазначених тестів, у Відділі елімінації ТБ CDC існує служба з молекулярного визначення медикаментозної резистентності (Molecular Detection of Drug Resistance, MDDR), що пропонує швидке тестування на основі секвенування АМБП першого і другого ряду на безоплатній основі для лікарів, які проводять обстеження людей щодо наявності ЛС-ТБ (<https://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/default.htm>). Також слід проконсультуватися з фахівцями державних протитуберкульозних програм та державних лабораторій щодо можливості тестування на резистентність. Декілька тестів можуть бути проведені на культивованих ізолятах або безпосередньо на зразках мокротиння.

Молекулярне тестування на резистентність також може бути проведене на позалегенових зразках, які є НК-позитивними; якщо таке тестування неможливо провести у місцевій лабораторії або лабораторії охорони здоров'я штату, його проведення можна організувати через лабораторію Відділу елімінації ТБ CDC.

В умовах низької поширеності ТБ, як-от у США, позитивна прогностична цінність тестів за методом ампліфікації НК на резистентність до рифампіну є низькою (125). Тому для ізолятів, в яких при проведенні комерційного тесту за методом ампліфікації НК було виявлено стійкість до рифампіну, слід провести підтверджувальне тестування (секвенування гену *rpoB* та фенотипічний ТМЧ). Лікарі, які підозрюють наявність ЛС-ТБ у пацієнта з ВІЛ, мають докласти всіх зусиль для проведення прискореної діагностики та, за потреби, проконсультуватися з фахівцями державної програми із протидії ТБ, а потім – із CDC.

### Лікування ТБ

В осіб з розвиненим імунодефіцитом ТБ може бути швидко прогресуючим і смертельним захворюванням, якщо лікування відкладається. Тому після взяття доступних зразків для культурального і молекулярного діагностичних досліджень пацієнтам з клінічними та рентгенологічними ознаками ВІЛ-асоційованого ТБ рекомендовано призначення емпіричного лікування (АІІ).

### Рекомендована терапія, включаючи тривалість лікування для людей з ВІЛ

Лікування ТБ для людей з ВІЛ-інфекцією таке саме, як і для неінфікованих ВІЛ осіб, і має включати початкову схему, що складається з комбінації чотирьох препаратів: ізоніазиду, рифампіну, етамбутолу та піразинаміду (126) (АІ). Рекомендовані схеми наведено у таблиці наприкінці цього розділу. Дозування препаратів наведено у таблиці нижче.

#### Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ

АМБП	АРВП	Добова доза
<b>Ізоніазид</b>	Усі АРВП	5 мг/кг (звичайна доза 300 мг)
<b>Рифампін<sup>а,б</sup></b> <b>Примітка.</b> Дози DTG, RAL і MVC мають бути скориговані при використанні рифампіну.	ІІ, DOR, ETR, RPV, BIC, CAB або EVG/c	<b>Не рекомендовано</b>
	TAF	Слід застосовувати з обережністю <sup>в</sup> в дозах, наведених нижче
	Усі інші АРВП	10 мг/кг (звичайна доза 600 мг)
<b>Рифабутин<sup>а</sup></b> <b>Примітка.</b> Дози DOR та RPV <sup>г</sup> мають бути скориговані при використанні рифабутину.	ІІ з COBI, TAF, RPV (в/м), BIC, CAB, EVG/c	<b>Не рекомендовано</b>
	DTG, RAL, DOR, EFV або RPV (тільки п/о <sup>г</sup> )	5 мг/кг (звичайна доза 300 мг)
	ІІ з RTV	150 мг щодня <sup>д</sup>
	EFV	450–600 мг
<b>Піразинамід</b>	Усі АРВП	<b>Дозування із врахуванням маси тіла</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40–55 кг: 1000 мг (18,2–25,0 мг/кг)</li> <li>• 56–75 кг: 1500 мг (20,0–26,8 мг/кг)</li> <li>• 76–90 кг: 2000 мг (22,2–26,3 мг/кг)</li> <li>• &gt;90 кг: 2000 мг<sup>е</sup></li> </ul>

АМБП	АРВП	Добова доза
Етамбутол	Усі АРВП	<b>Дозування із врахуванням маси тіла</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40–55 кг: 800 мг (14,5–20,0 мг/кг)</li> <li>• 56–75 кг: 1200 мг (16,0–21,4 мг/кг)</li> <li>• 76–90 кг: 1600 мг (17,8–21,1 мг/кг)</li> <li>• &gt;90 кг: 1 600 мг<sup>e</sup></li> </ul>

**Примітка.** ВІС – біктегравір; САВ – каботегравір; СОВІ – кобіцистат; DOR – доравірин; DTG – долутегравір; EFV – ефавіренц; ETR – етравірин; EVG/c – елвітегравір/кобіцистат; MVC – маравірок; RAL – ралтегравір; RPV – рилпівірин; RTV – ритонавір; TAF – тенофовіру алафенамід.

<sup>a</sup>Для отримання більш детальних рекомендацій щодо використання окремих АРВП з рифаміцином *див.* таблицю взаємодії лікарських засобів у Настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків.

<sup>b</sup>При лікуванні туберкульозного менінгіту може знадобитися підвищення дози. Рекомендовано проконсультуватися із фахівцем.

<sup>b</sup>Використання даної комбінації не було протестовано для підтвердження фармакокінетичної і вірусологічної ефективності у пацієнтів, які отримують повні дози АРВП та схеми лікування ТБ.

<sup>c</sup>RPV тривалої дії в/м не рекомендовано використовувати з рифабутиним. Можна застосовувати RPV п/о, але дозу слід підвищити до 50 мг/добу.

<sup>d</sup>Повідомляли про набуття резистентності до рифаміцину у пацієнтів з недостатнім рівнем рифабутину при прийомі 150 мг двічі на тиждень у поєднанні з ІІ, посиленням RTV. При використанні рифабутину з ІІ, посиленням RTV, можливе проведення терапевтичного лікарського моніторингу з відповідним коригуванням дози.

<sup>e</sup>Слід проводити моніторинг терапевтичної відповіді і розглянути можливість проведення терапевтичного лікарського моніторингу для забезпечення адекватного дозування у пацієнтів з масою тіла >90 кг.

Якщо результати швидкого ТМЧ свідчать про наявність резистентності до рифампіну за наявності або відсутності резистентності до інших препаратів, слід використовувати початкову схему лікування МЛС-ТБ, як зазначено нижче (**ВІІ**), і коригувати її в міру отримання результатів молекулярного секвенування та звичайного ТМЧ.

В усіх пацієнтів з ВІЛ-асоційованим ТБ рекомендовано проводити лікування під безпосереднім наглядом медичних працівників як на рівні громади, так і медичного закладу (**АІІ**). Використання цифрових технологій, як-от відео-нагляд за лікуванням чи таблетниці зі спеціальним датчиком прийому пігулок, може бути корисною альтернативою лікуванню під безпосереднім наглядом у медичному закладі або із залученням медичного працівника (127–130). Імовірність успішного лікування ще більше підвищується при комплексному веденні випадку, наданні допомоги із житлом та забезпеченням іншими послугами соціальної підтримки, а також, за потреби, наданні допомоги пацієнтам щодо початку або поновлення лікування ВІЛ-інфекції.

Для лікування чутливого до лікарських засобів ТБ слід використовувати 2-місячну (8-тижневу) схему інтенсивної фази, що складається з ізоніазиду, рифампіну, етамбутолу і піразинаміду (**АІ**). Після підтвердження чутливості до ізоніазиду і рифампіну прийом етамбутолу можна припинити. Далі призначають підтримуючу фазу терапії із використанням ізоніазиду і рифаміцину; рекомендована тривалість цієї фази становить додаткові 4 місяці (18 тижнів) лікування неускладненого ТБ (**АІ**) (126).

Хоча переривчасте дозування (нещоденний прийом препарату) полегшує безпосередній нагляд за лікуванням, застосування схем із дозуванням двічі або тричі на тиждень під час інтенсивної чи підтримуючої фази лікування пов'язано з підвищеним ризиком невдачі лікування або виникненням рецидиву з набуттям медикаментозної резистентності до препаратів класу рифаміцинів, особливо у людей з ВІЛ (131–139). Тому рекомендовано призначення щоденної терапії під безпосереднім наглядом як впродовж інтенсивної, так і підтримуючої фази лікування (**АІІ**) (126, 137, 138, 140).

Хоча у попередніх рекомендаціях (141) з лікування ТБ у неінфікованих ВІЛ осіб було зазначено, що терапія має ґрунтуватися на кількості прийнятих доз, а не на тривалості лікування, відсутні дані щодо людей з ВІЛ, які б підтверджували мінімальну кількість доз, необхідних для прийому протягом певного проміжку часу (126). Слід докласти максимальних зусиль для того, щоб пацієнти отримували щоденну терапію за схемою, наведеною вище, що дозволить впродовж 28 тижнів завершити 24-тижневе (6-місячне) лікування з урахуванням короткочасних перерв у терапії для лікування побічних реакцій, як описано нижче.

Оптимальну тривалість лікування ТБ у людей з ВІЛ та лікарсько-чутливим ТБ не визначено. Загалом результати застосування 6-місячних схем лікування ТБ у людей з ВІЛ були сприятливими (1). За даними рандомізованого дослідження, проведеного у США, було відзначено відмінні порівняні результати лікування ТБ у пацієнтів, яким призначили 6- або 9-місячну терапію, проте вибірка була незначною (142).

У ході двох досліджень, проведених у країнах з високим рівнем поширеності ТБ, було виявлено більш високий ризик виникнення рецидиву ТБ серед пацієнтів, які отримували лікування протягом 6 місяців, ніж в осіб, які отримували 9-місячну (131) або 12-місячну (143) схеми. Проте можливість використання результатів цих двох досліджень в умовах з низьким рівнем поширеності ТБ, як-от США, у комплексі із призначенням АРТ є невизначеним.

Скорочення термінів лікування лікарсько-чутливого ТБ залишається однією з цілей сучасних клінічних досліджень. Дані трьох великих міжнародних рандомізованих досліджень зі скорочення термінів лікування ТБ, в яких використовували стратегії, що передбачали заміну у 4-місячних схемах ізоніазиду, етамбутолу чи обох препаратів фторхінолонами та/або рифапентином, свідчать про неефективність схем з більш коротким терміном застосування (144–146). У кожному дослідженні використання 4-місячної схеми було пов'язано з вищою частотою виникнення рецидивів або незадовільним результатом лікування порівняно до застосування стандартної 6-місячної схеми. Проте у нещодавно опублікованих результатах дослідження було продемонстровано не меншу ефективність 4-місячної схеми лікування із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, етамбутолу і моксифлоксацину порівняно до стандартної 6-місячної схеми у пацієнтів як з ВІЛ, і без нього (147), і така 4-місячна схема може стати прийнятною альтернативою. Зараз тривають додаткові дослідження зі скорочення термінів лікування ТБ з використанням альтернативних стратегій серед людей з коінфекцією ВІЛ і ТБ.

Продовження терапії до дев'яти місяців рекомендовано для пацієнтів, в яких після двох місяців лікування зберігається позитивний результат культурального дослідження мокротиння, а також при тяжких кавернозних або дисемінованих позалегеневих захворюваннях (ВІІ). Для більшості випадків позалегеневого ТБ тривалість лікування може становити 6 місяців, однак туберкульозний менінгіт потребує терапії протягом 9–12 місяців (ВІІ).

За даними нещодавно проведених клінічних досліджень, використання рифампіну у більш високих дозах або додавання фторхінолонів до початкового лікування туберкульозного менінгіту може бути корисним, проте обсяг наявних даних є обмеженим, особливо щодо людей з ВІЛ, і для формулювання чітких рекомендацій необхідним є отримання результатів додаткових досліджень (148–154).

Для людей з ВІЛ-інфекцією, хворих на ЦНС-асоційований ТБ (АІІ), рекомендовано призначення додаткової кортикостероїдної терапії з використанням дексаметазону (в дозі 0,3–0,4 мг/кг/добу протягом 2–4 тижнів, потім – зниження дози на 0,1 мг/кг на тиждень до 0,1 мг/кг, далі – 4 мг/добу із зниженням дози на 1 мг/тиждень) загальною тривалістю 12 тижнів (97, 126). Призначення додаткової терапії кортикостероїдами підвищує загальні показники виживаності у пацієнтів із туберкульозним менінгітом, хоча результати досліджень не дозволили виявити статистично значущу перевагу виживаності у пацієнтів з ВІЛ (97, 155).

Призначення додаткової кортикостероїдної терапії не рекомендовано при лікуванні туберкульозного перикардиту (**AI**). За даними рандомізованого дослідження, в якому порівнювали додаткове призначення протягом 6 тижнів преднізолону та плацебо в осіб із туберкульозним перикардитом за наявності чи відсутності ВІЛ, застосування преднізолону не призвело до значного зниження порогових значень комбінованої кінцевої точки – смерті, тампонади серця або констриктивного перикардиту. Крім того, в осіб, які отримували преднізолон, спостерігали вищу частоту виникнення деяких видів раку (156). При проведенні Кокранівського огляду також не було виявлено переваг щодо зниження показників смертності при додатковому застосуванні кортикостероїдів на фоні незначного зниження частоти виникнення випадків констриктивного перикардиту. Проте слід зазначити, що в аналізованих дослідженнях менше 20% людей із ВІЛ отримували АРТ (157). Досліджень, в яких би порівнювали різні дози і тривалість лікування додатковими кортикостероїдами, не проводили.

### **Особливості початку АРТ**

Більшістю даних рандомізованих досліджень серед людей з ВІЛ-інфекцією і ТБ підтверджується рекомендація не припиняти АРТ на період до завершення лікування ТБ (**AI**) (158). Спільне лікування ВІЛ і ТБ є складним через вимоги до дотримання режиму терапії двох інфекцій, виникнення взаємодії лікарських засобів між рифаміцинами та багатьма АРВП, збіг профілів побічних реакцій при застосуванні АМБП і АРВП, а також ризик розвитку запального СВІС, особливо при туберкульозному менінгіті. Проте одночасне лікування ВІЛ і ТБ у пацієнтів з коінфекцією у відповідних клінічних умовах покращує показники виживаності (158) (особливо в осіб (159) з кількістю клітин  $CD4 < 50$  клітин/мм<sup>3</sup>), знижує ризик розвитку додаткових ОІ (160, 161) та, незважаючи на вищі показники розвитку запального СВІС в осіб із нижчою кількістю клітин  $CD4$ , не асоціюється із частішими випадками обмежувальної токсичності АРТ або АМБТ (161). Тому призначення АРТ рекомендовано всім людям з ВІЛ-інфекцією, хворим на ТБ (**AI**). У пацієнтів з кількістю клітин  $CD4 < 50$  клітин/мм<sup>3</sup>, які не отримують АРТ, її слід розпочати впродовж двох тижнів після початку лікування ТБ, якщо відсутня підозра щодо наявності туберкульозного менінгіту, а в осіб з вищим показником кількості клітин  $CD4$  – впродовж 8 тижнів після початку АМБТ (**AI**). При виборі схеми АРТ слід враховувати взаємодії лікарських засобів, зумовлені застосуванням рифаміцину.

Доказові дані на користь одночасного проведення АМБТ і АРТ отримано головним чином за результатами чотирьох великих рандомізованих досліджень. У дослідженні «Початок АРТ у три етапи при ТБ», проведеному у Південній Африці, 642 дорослих з кількістю клітин  $CD4 < 500$  клітин/мм<sup>3</sup> і позитивним мазком на кислотостійкі бактерії було рандомізовано для початку АРТ або після завершення інтенсивної фази АМБТ, або після завершення лікування ТБ (158). Дослідження було зупинено достроково, оскільки комплексне призначення АМБТ та АРТ призвело до зниження показників смертності на 56% порівняно до проведення послідовного лікування. Слід зазначити, що підвищення рівня виживаності спостерігали при будь-якій кількості клітин  $CD4$  у пацієнтів, включених до дослідження, зокрема при вихідному показнику кількості клітин  $CD4$  на рівні 200–500 клітин/мм<sup>3</sup>.

У дослідженні «Раннє і пізнє введення АРВП», проведеному у Камбоджі, 661 дорослого мешканця Камбоджі з підтвердженим легенеvim ТБ і середнім показником кількості клітин  $CD4$  на рівні 25 клітин/мм<sup>3</sup> (міжквартильний розмах: 10 та 56) було рандомізовано для отримання АРТ через 2 або 8 тижнів від початку лікування ТБ. Рівень смертності був значно нижчим у групі пацієнтів, які почали отримувати АРТ раніше (8,28 на 100 людино-років проти 13,77 на 100 людино-років у групі пацієнтів, які почали отримувати АРТ пізніше;  $p=0,002$ ) (162), і >95% осіб, що вижили, досягли вірусологічної супресії. У дослідженнях АСТG A5221 STRIDE і ТВ-НААТ, а також додаткових міжнародних випробуваннях щодо призначення ранньої та відтермінованої АРТ, із залученням 809 і 1538 осіб з ВІЛ відповідно було продемонстровано схожі результати; хоча у дослідженні ТВ-НААТ різниця у показниках смертності, виникнення побічних реакцій і частоті випадків СВІС не була статистично значущою.



Оптимальний термін початку АРТ при туберкульозному менінгіті залишається невизначеним. У рандомізованому дослідженні із залученням 253 пацієнтів з ВІЛ і туберкульозним менінгітом, проведеному у В'єтнамі, порівнювали негайний (упродовж 7 днів від початку лікування ТБ) та відтермінований (через 2 місяці після початку лікування ТБ) початок АРТ (163). Рівень смертності в обох групах був однаковим, а ранній початок АРТ був пов'язаний з частішим виникненням і більш тяжким перебігом побічних реакцій, ніж при відтермінованому призначенні АРТ (86% проти 75% випадків відповідно). Рівень загальної смертності у цьому дослідженні був дуже високим (58%); більшість учасників мали виражену імуносупресію (середня кількість клітин CD4 становила 41 клітину/мм<sup>3</sup>). Враховуючи результати цього дослідження, у настанові CDC/ATS/IDSA рекомендовано не розпочинати АРТ у пацієнтів з туберкульозним менінгітом до завершення 8-тижневого лікування ТБ незалежно від кількості клітин CD4 (126), проте неясно, наскільки результати цього дослідження можна узагальнити до умов із вищим обсягом ресурсів. Більшість фахівців рекомендують розпочинати АРТ у ВІЛ-інфікованих людей з туберкульозним менінгітом упродовж перших 2–8 тижнів від початку АМБТ, надаючи перевагу терміну впродовж перших двох тижнів у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup> в умовах неможливості проведення ретельного моніторингу токсичності лікарських засобів і побічних реакцій з боку ЦНС (АІІ).

Таким чином, ранній початок АРТ потребує тісної співпраці між медичними закладами, що надають допомогу при ВІЛ-інфекції і ТБ, досвіду в доборі схем АРТ, проведення ретельного моніторингу, можливості призначення додаткової кортикостероїдної терапії, а також надання послуг з підтримки і забезпечення дотримання пацієнтами режиму лікування. Профілактика та лікування запального СВІС детально розглянуто нижче (див. підрозділ «ТБ-асоційований запальний СВІС»).

У разі виявлення ТБ у пацієнтів, які вже отримують АРТ, лікування ТБ має бути розпочато негайно (АІІ), а АРТ – модифікована для зниження ризику виникнення взаємодій лікарських засобів і підтримання вірусологічної супресії. При виникненні ТБ на фоні вірусологічної невдачі необхідно провести тестування на медикаментозну резистентність до АРВП і посилити консультування з питань прихильності до лікування. Для досягнення вірусологічної супресії та мінімізації взаємодій лікарських засобів при застосуванні АМБТ може знадобитися призначення нової схеми АРТ.

### ***Взаємодії лікарських засобів при лікуванні ВІЛ-асоційованого ТБ***

Призначення антибіотиків класу рифаміцинів є запорукою ефективного і короткотривалого лікування чутливого до лікарських засобів ТБ. Проте при застосуванні наявних на сьогодні рифаміцинів (рифампіну, рифабутину і рифапентину) існує потенційний ризик виникнення клінічно значущих взаємодій з деякими АРВП, і такий ризик слід враховувати до початку терапії (див. наведену вище таблицю «Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ», а також розділ «Коінфекція туберкульоз/ВІЛ» у Настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків). Ці лікарські взаємодії складні, але здебільшого вони зумовлені потужною індукцією рифаміцином генів, що беруть участь у метаболізмі та транспортуванні АРВП. Незважаючи на відсутність клінічних досліджень, в яких би окремо порівнювали застосування протитуберкульозних схем з рифампіном та рифабутином серед людей з ВІЛ, що отримують АРТ, загалом рифабутин вважають прийнятною заміною рифампіну при лікуванні ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб, які потребують одночасного прийому АРВП із ризиком виникнення лікарської взаємодії з рифаміцинами, оскільки він є менш потужним індуктором CYP3A4, ніж рифампін (164, 165).

## Основа з НІЗТ

Препарати нуклеозидної основи – тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF), абакавір, емтрицитабін і ламівудин – можна застосовувати разом із рифампін-вмісною АМБТ без коригування дози при використанні у рекомендованих схемах АРТ. Новий препарат тенофовіру – тенофовіру алафенамід (ТАФ) – є субстратом системи цитохрома, зокрема з Р-глікопротеїном, і ризик виникнення взаємодій лікарських засобів при його використанні є вищим, ніж при застосуванні TDF. За даними дослідження, нещодавно проведеного серед здорових добровольців без ВІЛ-інфекції, концентрація активної форми тенофовіру, а саме – внутрішньоклітинного тенофовіру-дифосфату, була вищою при прийомі ТАФ/емтрицитабіну з рифампіном, ніж при прийомі лише TDF, що дає змогу припустити можливість застосування ТАФ разом із рифампін-вмісними АМБП без коригування дози (166). Проте слід враховувати, що цю комбінацію не було протестовано для підтвердження фармакокінетичної і вірусологічної ефективності серед пацієнтів, які отримують повні дози АРВП і схеми лікування ТБ. Застосування ані TDF, ані ТАФ у поєднанні з рифабутиним не було досконало вивчено; належне оцінювання використання ТАФ з рифапентином також не було проведено; тому спільне призначення цих препаратів не рекомендовано (АІІІ).

### ННІЗТ (ефавіренц, невірапін, етравірін, доравірін, рилпівірін)

Одним з рекомендованих режимів спільного лікування ВІЛ-асоційованого ТБ є призначення АМБТ із вмістом рифампіну та АРТ за схемою, що включає ефавіренц (600 мг/добу) плюс два аналоги НІЗТ (АІІ). При застосуванні АРТ на основі ефавіренцу відзначають ефективність лікування ТБ і ВІЛ-інфекції, а також низький рівень загрозової для життя токсичності (167). За даними нещодавніх досліджень серед людей з ВІЛ і ТБ (включно з пацієнтами із підвищеним показником маси тіла), при лікуванні ТБ у більшості пацієнтів не було виявлено істотного впливу рифампіну на концентрацію ефавіренцу в плазмі крові за умови застосування стандартної дози 600 мг/добу (168–170). Недоліком застосування більш високої дози ефавіренцу, ніж рекомендована – 600 мг/добу, при спільному призначенні з АМБТ є те, що в осіб із повільним метаболізмом ефавіренцу (близько 20% осіб африканського, тайського або індійського походження), за наявності вже високих концентрацій ефавіренцу, під час лікування ТБ відбудеться додаткове (приблизно на 50%) підвищення його концентрації внаслідок інгібування ізоніазидом допоміжного ферменту цитохрому Р450 СYP2A6 (171). Враховуючи превалювання цих даних і отримання відмінних результатів лікування при сумісній терапії із застосуванням ефавіренцу у стандартній дозі (167, 172), рекомендовано використовувати добову дозу ефавіренцу 600 мг (АІІ).

Незважаючи на те, що невірапін, як і раніше, продовжують використовувати у деяких країнах з обмеженими ресурсами, в умовах з вищим обсягом ресурсів його застосовують рідко і **не рекомендують** для спільного лікування ВІЛ і ТБ (173). Використання рифампіну або рифапентину з доравірином, етравірином або рилпівірином **не рекомендовано** (АІІІ) (див. наведену вище таблицю «Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ», а також розділ «Коінфекція туберкульоз/ВІЛ» у Настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків).

Деякі експерти можуть розглянути можливість заміни рифабутину на рифампін з відповідним коригуванням дози рифабутину або ННІЗТ (наприклад, підвищення дози доравірину до 100 мг два рази на добу та рилпівірину до 50 мг/добу), якщо це необхідно (174, 175) для пацієнтів, які потребують одного з цих ННІЗТ (176); однак в/м застосування рилпівірину не рекомендовано. Застосування рифабутину в комбінації з рилпівірином, доравірином або етравірином у людей з ВІЛ, які потребують лікування активної форми ТБ, не оцінювали.

### *ІІІІ (біктегравір, долутегравір, елвітегравір, ралтегравір і каботегравір)*

Альтернативою АРТ на основі ефавіренцу для людей з ВІЛ-інфекцією і ТБ є схеми із вмістом ІІІІ або ІІ. Однією з альтернативних схем при сумісному лікуванні є комбінація АРТ на основі ралтегравіру (в дозі 400 або 800 мг двічі на добу) зі стандартним дозуванням рифампіну (**ВІ**) (177). Концентрація ралтегравіру значно знижується при спільному призначенні з рифампіном. Підвищення дози ралтегравіру до 800 мг з прийомом два рази на добу зменшує цю взаємодію (178). При застосуванні з рифампіном рекомендоване дозування ралтегравіру становить 800 мг з прийомом два рази на добу; після завершення лікування ТБ слід повернути стандартне дозування ралтегравіру. Дані щодо взаємодії рифампіну з ралтегравіром пролонгованої дії в дозі 600 мг, який приймають один раз на добу, відсутні, тому сумісне застосування не рекомендоване (**АІІ**). Крім того, ралтегравір може призначати разом із рифабутин-вмісною схемою АМБТ без коригування дози одного з препаратів (**ВІІ**) (179).

АРТ на основі долутегравіру також є альтернативним варіантом застосування ІІІІ. У ході фармакокінетичного дослідження серед здорових добровольців було виявлено, що підвищення дози долутегравіру до 50 мг з прийомом двічі на добу при спільному застосуванні з рифампіном призводить до схожої експозиції при використанні долутегравіру в дозі 50 мг/добу без рифампіну, а прийом рифабутину в дозі 300 мг/добу не призводить до значного зменшення площі під кривою концентрації долутегравіру (180). За даними дослідження 2-ї фази серед людей з ВІЛ-інфекцією і ТБ (INSPIRING), при призначенні долутегравіру в дозі 50 мг з прийомом двічі на добу разом з АМБТ, до складу якої входив рифампін, було відзначено фармакокінетичну і вірусологічну ефективність на 24- і 48-му тижнях (181). Долутегравір рекомендовано приймати в дозі 50 мг двічі на добу при використанні з АМБТ, до складу якої входить рифампін (**АІ**), та у стандартній дозі 50 мг один раз на добу при застосуванні з рифабутином (**АІІ**). Біктегравір **не слід застосовувати** разом із рифаміцин-вмісними АМБП (рифампіном, рифабутином або рифапентином) (**АІ**). У ході нещодавно проведеного дослідження із залученням здорових неінфікованих ВІЛ учасників оцінювали концентрації біктегравіру при прийомі два рази на добу разом із рифампіном порівняно до прийому один раз на добу (182). Концентрація біктегравіру навіть при коригуванні дози знизилася на 80%. У дослідженні використовували тільки рифабутин, але виходячи з аналогічних міркувань, елвітегравір/кобіцистат **не слід застосовувати** разом з АМБТ, до складу якої входять рифаміцини (**АІ**) (183). При постійному пероральному прийомі каботегравіру застосування рифампіну призводило до зниження площі під кривою «концентрація/термін впливу» каботегравіру у здорових добровольців на 59%. Застосування ін'єкційної форми каботегравіру тривалої дії з рифаміцинами не досліджували, проте при фармакокінетичному моделюванні спільного використання ін'єкційної форми каботегравіру тривалої дії та рилпівіріну було передбачено, що одночасне застосування рифампіну знизить площу під кривою «концентрація/термін впливу» каботегравіру на 41–46% (184). Враховуючи ці дані, пероральну та ін'єкційну форми каботегравіру тривалої дії **не слід застосовувати** з будь-яким рифаміцином (**АІІ**) (186).

### *ІІІ з рифампіном або рифабутином*

При спільному призначенні рифампін знижує концентрацію у плазмі крові та вплив ІІ на >75% (186–189). Вплив рифампіну на концентрацію лопінавіру/ритонавіру можна попередити шляхом подвоєння дози лопінавіру/ритонавіру (188, 190). Повідомляли про значну кількість випадків гепатотоксичності, коли здоровим добровольцям разом із рифампіном призначали посилені ритонавіром ІІ скоригованого дозування (191–193). Проте у людей з ВІЛ-інфекцією і ТБ при призначенні подвійних доз лопінавіру/ритонавіру було відзначено досить добрий профіль переносимості при сумісному лікуванні ТБ рифампіном (194). За даними дослідження, проведеного серед людей з ВІЛ-інфекцією і ТБ, при призначенні подвійного дозування лопінавіру/ритонавіру у комбінації з рифампіном

було відзначено прийнятний рівень безпеки, концентрації препаратів і ефективності лікування ТБ, хоча рівень вірусологічної супресії ВІЛ через 48 тижнів був нижчим за очікуваний, і це не було пов'язано з фармакокінетичними параметрами (194). Деякі фахівці вважають такий підхід альтернативою, коли під час лікування ТБ необхідно продовжувати застосування схеми АРТ на основі ІІ (ВІ). Стратегія підвищення дозування ритонавіру до 400 мг з прийомом двічі на добу (так зване «суперпосилення») може призвести до збільшення ризику гепатотоксичності (190, 195, 196). Тому при використанні даної схеми рекомендовано спочатку підвищити дозу лопінавіру/ритонавіру на 50%, а потім – перейти на повну подвійну дозу (ВІІ). При використанні подвійної дози лопінавіру/ритонавіру рекомендовано проводити регулярний моніторинг рівня трансаміназ і РНК ВІЛ (наприклад, спочатку – частіше, а коли рівень трансаміназ стабілізується на повній дозі – щомісяця). У нещодавно проведеному дослідженні було протестовано застосування скоригованих доз дарунавіру, посиленого ритонавіром (1600/200 мг один раз на добу та 800/100 мг двічі на добу), у комбінації з рифампіцином у людей з ВІЛ без ТБ (197). Дослідження було припинено достроково через значну кількість випадків гепатотоксичності, а рівень концентрації у крові в осіб, що приймали препарат один раз на добу, значно знизився. Таким чином, посилений дарунавір **не слід використовувати** разом із рифампіцином, навіть при коригуванні дози (АІ).

В умовах доступності рифабутину його використання з посиленням ІІ є кращим варіантом, ніж призначення рифампіну з подвійним дозуванням ІІ. При сумісному призначенні рифабутин суттєво не впливає на посилені ритонавіром лопінавір (194, 198) або атазанавір (199), і лише помірно підвищує концентрації дарунавіру (200) і фосампренавіру (201), посилені ритонавіром. Проте усі ІІ помітно підвищують концентрацію рифабутину у сироватці крові (та одного з його основних активних метаболітів – 25-О-дезацетил-рифабутину). Тому дозування рифабутину необхідно знизити з 300 до 150 мг/добу для попередження дозозалежної токсичності, як-от увеїт і нейтропенія (194, 202) (АІ).

У дослідженнях, проведених серед людей з ВІЛ, було виявлено значно нижчий вплив рифабутину при застосуванні дози 150 мг тричі на тиждень з лопінавіром/ритонавіром, ніж при використанні дози 300 мг щоденно без ІІ, але концентрація активного метаболіту дезацетилю була високою (203, 204). Серед людей з ВІЛ-інфекцією і ТБ були зареєстровані випадки набутої резистентності до рифаміцину на фоні прийому рифабутину в дозі 150 мг тричі на тиждень при сумісному призначенні схеми АРТ на основі посиленого ІІ (205, 206). Враховуючи наявні фармакокінетичні дані, пацієнтам, які отримують схему АРТ на основі посиленого ритонавіром ІІ, зазвичай рекомендовано призначення рифабутину в дозі 150 мг/добу (АІ). Проте існує потенційний ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних з високим рівнем метаболіту рифабутину при такій стратегії дозування, тому необхідно проводити ретельний моніторинг токсичності (особливо нейтропенії та увеїту) (194). Також необхідним є ретельний моніторинг прихильності до АРТ, оскільки при припиненні прийому ІІ знижені дози рифабутину будуть недостатніми, що наражає пацієнта на ризик розвитку рифампіцин-резистентного ТБ.

Обсяг і значущість лікарських взаємодій між рифаміцинами та багатьма АРВП можуть вражати. Проте необхідно докласти максимальних зусиль для включення рифаміцину до схеми лікування ТБ; при виникненні лікарських взаємодій між рифаміцинами та АРВП слід їх врегульовувати, а не уникати. Рифаміцини залишаються найпотужнішим класом препаратів для лікування ТБ, а схеми, що включають тільки 2-місячний курс рифампіну, пов'язані з підвищеним ризиком невдачі лікування та виникнення рецидиву у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим ТБ (146, 207). При неможливості застосування рифаміцину тривалість лікування ТБ має бути подовжена, при чому складність терапії суттєво підвищується. Таким чином, пацієнтам із чутливими до рифаміцину ізолятами *M. tuberculosis* слід призначати схему лікування без вмісту рифаміцину лише за наявності загрозливих для життя ускладнень, які з високою ймовірністю пов'язані із застосуванням рифаміцину (АІІІ).

### ***Моніторинг відповіді на терапію***

Пацієнти з легеневим ТБ мають щомісяця проходити мікроскопічне і культуральне дослідження мокротиння для документування відповіді на терапію (визначається за двома послідовними негативними результатами культурального дослідження) (АII). Результати культурального дослідження мокротиння у пацієнтів з ЛС-ТБ зазвичай набувають негативного статусу у період до двох місяців терапії ТБ першого ряду, хоча в осіб з кавернозною формою ТБ процес набуття негативного статусу мокротиння може тривати довше (208). Відсутність негативних результатів культурального дослідження після чотирьох місяців терапії свідчить про невдачу лікування та має стати приводом для проведення тестування на медикаментозну резистентність усіх наявних зразків.

У пацієнтів з позалегневим ТБ отримання подальших зразків може бути проблематичним, що ускладнює визначення бактеріологічної реакції на терапію. Тому відповідь на терапію зазвичай оцінюють за покращенням клінічних і рентгенографічних показників, але частота проведення такого оцінювання залежить від локалізації інфекції, тяжкості захворювання і можливості отримання зразків.

### ***Комплекс заходів при підозрі на неефективність лікування***

Причиною неефективності лікування може бути наявність невиявленої первинної медикаментозної резистентності, недотримання режиму лікування, неправильно призначена або неефективна схема лікування, зниження концентрації препаратів унаслідок мальабсорбції або взаємодії лікарських засобів, повторне інфікування чи наявність змішаної інфекції з ЛС-ТБ, а також набуття медикаментозної резистентності.

У пацієнтів з підозрою на неефективність лікування слід переглянути анамнез, провести фізикальне обстеження та рентгенографічне дослідження органів грудної клітки для визначення клінічної відповіді на терапію, навіть за відсутності конверсії за результатами культурального дослідження мокротиння. Необхідно також проаналізувати результати первинного культурального дослідження і тестів на медикаментозну резистентність, призначену схему терапії та дотримання пацієнтом режиму лікування. Деякі фахівці проводять терапевтичний лікарський моніторинг для визначення досягнення належного рівня концентрації АМБП у сироватці крові та необхідності коригування дозування (126, 209). Крім того, слід провести взяття усіх можливих зразків (наприклад, мокротиння, кров, сеча) для проведення повторного культурального дослідження і ТМЧ, а також розглянути можливість проведення швидкого тестування на резистентність з використанням прямих чи позитивних зразків культурального дослідження для виявлення набутої медикаментозної резистентності.

В очікуванні результатів повторних посівів та експрес-тестування на резистентність слід розглянути можливість розширення емпіричної АМБТ, включивши до неї щонайменше два АМБП другого ряду, після проведення консультації з фахівцем у даній галузі (VIII).

### ***Побічні реакції на лікарські засоби у хворих на ТБ, які отримують АРТ***

Більшість побічних реакцій на лікарські засоби є спільними для АРВП і АМБП. У ретроспективних обсерваційних дослідженнях повідомляли про підвищений ризик виникнення побічних реакцій на лікарські засоби у пацієнтів, які отримують супутню АРТ і АМБТ (210), проте, за даними двох останніх рандомізованих контрольованих дослідженнях щодо АРТ, розпочатої під час або після АМБТ, було виявлено подібну частоту виникнення побічних реакцій під час АМБТ як в умовах призначення супутньої АРТ, так і без неї, що свідчить про відсутність значної адитивної токсичності при сумісному отриманні АРТ і АМБТ (158, 161). Однак лікування передбачуваних побічних реакцій за таких умов є складним завданням, оскільки встановити причинно-наслідковий зв'язок між окремими препаратами у пацієнтів, які приймають АМБП, АРВП та інші лікарські засоби, дуже важко.

Оскільки АМБП першого ряду є більш ефективними та мають нижчий рівень токсичності, ніж альтернативні препарати, не слід припиняти їх застосування (особливо ізоніазиду та рифампіну або рифабутину), за винятком випадків, коли є переконливі докази того, що медикаментозна реакція була спричинена конкретним АМБП (АШ). У таких ситуаціях рішення щодо повторного призначення препаратів першого ряду та/або заміни препаратів другого ряду може бути прийняте після консультації зі спеціалістом з лікування ТБ у людей з ВІЛ.

В осіб, що мають фактори ризику гепатотоксичності, необхідно проводити моніторинг печінкових трансаміназ на вихідному рівні та щомісяця (126). Медикаментозне ураження печінки може виникати при застосуванні ізоніазиду, рифаміцинів, піразинаміду, багатьох АРВП та котримоксазолу. АМБП-асоційоване ураження печінки визначають як підвищення рівня АЛТ у  $\geq 3$  рази від верхньої межі норми за наявності симптомів (наприклад, гарячки, висипань, втоми, нудоти, анорексії, жовтяниці) або у  $\geq 5$  разів від верхньої межі норми за відсутності симптомів. Підвищення показників АЛТ відзначають приблизно у 5–30% пацієнтів, які отримують стандартну чотирикомпонентну схему лікування (86, 211), проте у більшості таких пацієнтів спостерігають лише незначне підвищення рівня АЛТ, що швидко минає (86).

За наявності ознак АМБП-асоційованого ураження печінки слід припинити прийом усіх потенційно гепатотоксичних препаратів і провести негайне обстеження пацієнта (АШ). Необхідно провести серологічне дослідження на гепатити А, В і С, а також опитати пацієнта щодо наявності симптомів, які свідчать про захворювання жовчовивідних шляхів і вплив алкоголю та інших гепатотоксинів. Слід розпочати прийом щонайменше трьох АМБП (наприклад, етамбутолу, лінезоліду та моксифлоксацину або левофлоксацину) (212) як «проміжної схеми» до виявлення конкретної причини виникнення гепатотоксичності та розроблення альтернативної більш тривалої схеми лікування (ВШ).

Після зниження показника АЛТ у 2,5 рази у бік верхньої межі норми (або до рівня, близького до вихідного, в осіб із вже підвищеним показником до початку лікування), можна розпочати повторний курс лікування гепатотоксичними АМБП першого ряду, додаючи кожний препарат окремо у «проміжну схему» з інтервалом у 7 днів. Під час повторного прийому необхідно ретельно контролювати рівень АЛТ.

За даними одного рандомізованого контрольованого дослідження щодо повторного призначення різних схем лікування, було відзначено ефективність майже у 90% пацієнтів без ВІЛ-інфекції (212). Оскільки рифаміцини є найважливішою частиною схеми АМБТ, при поновленні схеми їх застосування слід розпочинати першочергово. Повторне призначення піразинаміду є спірним, оскільки в деяких дослідженнях повідомляли про високу частоту повторного підвищення показників АЛТ при поновленні у схемі прийому цього препарату. Проте в інших дослідженнях було продемонстровано успішне відновлення прийому піразинаміду (213, 214), і тому деякі експерти рекомендують повторне призначення піразинаміду для пацієнтів з тяжкою формою ТБ (наприклад, при менінгіті або дисемінованому ТБ).

Прийом препаратів «проміжної схеми» може бути припинено після успішного відновлення схеми з трьох активних АМБП, що не входили до «проміжної схеми». Залежно від результатів повторного тестування може знадобитися зміна схеми і тривалості АМБТ, у цьому випадку рекомендовано отримати консультацію фахівця. Після успішного відновлення схеми АМБП можна відновити прийом відповідних АРВП і котримоксазолу (за необхідності).

Шкірні побічні реакції можуть виникати при застосуванні всіх АМБП, зокрема рифампіну та ізоніазиду (215), багатьох АРВП, зокрема ННІЗТ, та котримоксазолу. Якщо висипання незначне, з ураженням обмеженої ділянки та наявністю свербіжів, для полегшення симптомів слід призначити антигістамінні препарати і продовжувати прийом усіх АМБП.

Якщо висипання генералізовані, супроводжуються гарячкою або медикаментозним ураженням печінки, зачіпають слизові оболонки або лущаться, слід припинити прийом усіх АМБП, відповідних АРВП та котримоксазолу. Після значного покращання стану висипань слід поновити прийом АМБП у спосіб, рекомендований при медикаментозному ураженні печінки, як зазначено вище. При рецидиві висипань слід відмінити прийом останнього доданого препарату і змінити схему лікування ТБ. Після цього, за необхідності, можна відновити прийом відповідних АРВП і котримоксазолу.

### **Лікування ЛС-ТБ**

Хоча на ЛС-ТБ припадає невелика частка випадків захворювання на ТБ у США, збільшення кількості осіб з ЛС-ТБ загалом у світі, а також велика частка випадків захворювання у США серед людей з ендемічних щодо ТБ регіонів, роблять дедалі більш вірогідним, що місцеві програми протидії ТБ зіткнуться з цим складним захворюванням. Найактивніші та найефективніші АМБП входять до схем лікування ТБ першого ряду. У разі розвитку резистентності до цих препаратів необхідно використовувати альтернативні комбінації АМБП першого і другого ряду, проте дані клінічних випробувань щодо їх оптимального застосування обмежені, а більшість останніх досліджень проводили переважно в умовах високого рівня поширеності ТБ у країнах з обмеженими ресурсами.

У США близько 7% пацієнтів із ТБ мають вихідну монорезистентність до ізоніазиду (3). Дедалі більше даних свідчать про підвищений ризик невдачі лікування, пов'язаний із монорезистентністю до ізоніазиду (216), особливо у людей з ВІЛ-інфекцією, хворих на ТБ (217). У пацієнтів з монорезистентністю до ізоніазиду рекомендовано замінити ізоніазид фторхінолоном (левофлоксацином або моксифлоксацином) і призначити його разом із рифампіном, піразинамідом та етамбутолом протягом 6 місяців (**ВІ**) (83, 218–220).

Наприкінці 2019 року ATS, CDC, IDSA та Європейське респіраторне товариство (ERS) випустили настанову з лікування МЛС-ТБ, в якій рекомендовано застосування повністю пероральної схеми лікування для більшості пацієнтів з ЛС-ТБ, зокрема для людей з ВІЛ (83). Подібно до настанови ВООЗ щодо ЛС-ТБ (220), у настанові ATS/CDC/IDSA/ERS наведено перелік препаратів другого ряду і рекомендовано початкову схему із вмістом бедаквіліну, лінезоліду, левофлоксацину/моксифлоксацину, клофазиміну і циклосерину/теризидону. Усі інші препарати було віднесено до нижчого рівня, з можливістю застосування для доповнення схеми лікування тільки у разі неможливості використання рекомендованих препаратів. Слід зазначити, що застосування канаміцину і капреоміцину більше не рекомендовано, оскільки при їх використанні спостерігають підвищений ризик невдачі лікування та виникнення рецидивів (221). Подібний ефект не спостерігали при застосуванні амікацину, тому його можна призначити у випадках, коли інші, менш токсичні препарати не можуть бути використані.

При лікуванні людей з ВІЛ-інфекцією і МЛС-ТБ слід враховувати декілька важливих лікарських взаємодій між бедаквіліном та деякими АРВП. Зокрема, ефавіренц знижує концентрацію бедаквіліну у плазмі крові (222). У людей з ВІЛ-інфекцією та МЛС-ТБ ефавіренц **не слід застосовувати** одночасно з бедаквіліном (**АІ**). Лопінавір/ритонавір підвищує концентрацію бедаквіліну у плазмі крові приблизно у два рази при тривалому застосуванні, однак клінічне значення цього підвищення поки що не визначено (223, 224).

Хоча рекомендації ATS/CDC/IDSA/ERS багато в чому збігаються з рекомендаціями ВООЗ, у настанові ATS/CDC/IDSA/ERS рекомендовано використовувати щонайменше п'ять активних препаратів (проти чотирьох), а тривалість лікування має становити від 15 до 24 місяців після отримання негативного результату культурального дослідження (порівняно до загальної тривалості у 18–20 місяців) (83, 225). За можливості, люди з ВІЛ-інфекцією та МЛС-ТБ мають отримувати повністю пероральну схему лікування, що ґрунтується на рекомендаціях ATS/CDC/IDSA/ERS (**АІІ**). Хоча у настанові ATS/CDC/IDSA/ERS рекомендовано загальну тривалість курсу лікування від 15 до 24 місяців після отримання

негативного результату культурального дослідження, за даними декількох клінічних досліджень, в яких оцінювали застосування схем лікування загальною тривалістю від 6 до 12 місяців, було зазначено показники ефективності лікування ТБ, які можна порівняти з більш тривалою терапією або які навіть перевершують її, якщо до схеми було включено бедаквілін (225–228).

Претоманід, новий пероральний АМБП, було схвалено FDA 2019 року у складі 6-місячного перорального режиму БПЛ (бедаквілін, претоманід і лінезолід). Дослідження, за результатами якого було отримано схвалення, було нерандомізованим і включало всього 109 пацієнтів (227), з яких 51% становили люди з ВІЛ. Незважаючи на те, що зараз тривають дослідження з подальшого оцінювання цієї нової схеми в осіб з МЛС-ТБ і ШЛС-ТБ з ВІЛ і без нього, через обмежений обсяг даних не можливо визначити рекомендації щодо використання схеми БПЛ в осіб з ВІЛ або без нього в країнах зі значним обсягом ресурсів, як-от США, де доступний повний ТМЧ та індивідуальні варіанти лікування.

Лікування МЛС-ТБ слід проводити за участю фахівця, який має досвід лікування ЛС-ТБ. За відсутності місцевого фахівця у департаменті охорони здоров'я, лікарі та представники протитуберкульозних програм можуть звернутися до одного з [центрів передового досвіду з навчання, освіти та медичних консультацій щодо ТБ при CDC](#).

### ***ТБ-асоційований запальний СВІС***

ТБ-асоційований запальний СВІС є частим раннім ускладненням АРТ у ВІЛ-інфікованих людей з активною формою ТБ. Таке ускладнення виникає в результаті запальної реакції при відновленні імунної системи, спрямованої на антиген *M. tuberculosis*, наявний у вогнищах захворювання (229–231). ТБ-асоційований запальний СВІС характеризується надмірним місцевим або системним запаленням. Відомо про дві форми ТБ-асоційованого запального СВІС: парадоксальний ТБ-асоційований запальний СВІС та демаскуючий ТБ-асоційований запальний СВІС. Опубліковано запропоновані визначення клінічних випадків при цих синдромах (232).

#### *Парадоксальний ТБ-асоційований запальний СВІС*

Парадоксальний ТБ-асоційований запальний СВІС виникає у пацієнтів, в яких активну форму захворювання на ТБ було виявлено до початку АРТ. Зазвичай до початку АРТ у таких пацієнтів спостерігають клінічне покращення на фоні лікування ТБ, а протягом перших 1–4 тижнів АРТ (хоча інколи й пізніше) у них з'являються нові або рецидивуючі симптоми з погіршенням клінічних і рентгенологічних ознак ТБ. Загальними значущими проявами парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС є лихоманка, поява або прогресування лімфаденопатії, поява або посилення легневих інфільтратів. Летальний наслідок при парадоксальному ТБ-асоційованому запальному СВІС є рідкісним явищем (230, 233), але можлива поява небезпечних для життя проявів, що включає збільшення туберкульозомі головного мозку, менінгіт, появу додаткових перикардіальних випотів, що призводить до тампонади серця, значне ураження легень із дихальною недостатністю, збільшення вузлів, що спричиняє обструкцію дихальних шляхів, і розрив селезінки внаслідок швидкого її збільшення (230, 234, 235). У пацієнтів з дисемінованим ТБ часто спостерігають ТБ-асоційований запальний СВІС печінки, що проявляється нудотою та блюванням, болісним при пальпації збільшенням печінки, холестатичним порушенням функції печінки, інколи – жовтяницею (231, 236). Під час біопсії печінки часто виявляють гранулематозний гепатит (237). ТБ-асоційований запальний СВІС печінки може бути важко відрізнити від медикаментозного ураження печінки.

Парадоксальний ТБ-асоційований запальний СВІС відносно часто виявляють у пацієнтів, які розпочинають АРТ на фоні лікування ТБ. За даними нещодавно проведеного метааналізу 40 досліджень, загальна частота виникнення ТБ-асоційованого запального СВІС у дорослих з ВІЛ-асоційованим ТБ, які розпочинають АРТ, становить 18%,



а смертність від ТБ-асоційованого запального СВІС – 2% (238). Поява симптомів парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС зазвичай припадає на період від 1 до 4 тижнів після початку АРТ (239–244). У середньому тривалість синдрому становить 2–3 місяці (243–245), іноді симптоми зберігаються ще декілька місяців, а в рідкісних випадках місцеві прояви можуть зберігатися або знов виникати впродовж року від початку захворювання (232, 245, 246). У таких випадках при довготривалому ТБ-асоційованому запальному СВІС зазвичай виникає гнійний лімфаденіт і утворюються абсцеси.

Найбільш поширеними факторами ризику виникнення парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС є низький показник кількості клітин CD4 на момент початку АРТ (239, 244), зокрема на рівні  $<100$  клітин/мм<sup>3</sup> (242, 247), високий рівень вірусного навантаження ВІЛ до початку АРТ (248, 249), наявність дисемінованого або позалегенового ТБ (234, 241, 243, 247), короткий інтервал між початком лікування ТБ і початком АРТ, особливо якщо АРТ розпочато в перші 1–2 місяці від початку лікування ТБ (234, 240, 242). Хоча ранній початок АРТ підвищує ризик виникнення ТБ-асоційованого запального СВІС, АРТ слід ініціювати впродовж двох тижнів після встановлення діагнозу ТБ у пацієнтів з кількістю клітин CD4  $<50$  клітин/мм<sup>3</sup>, щоб знизити ризик прогресування ВІЛ і летального наслідку (AI) (238).

Діагностика парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС може бути складною, а точного підтверджувального тесту не існує. Таким чином, діагноз ґрунтується на характерній клінічній картині: покращення симптомів ТБ на фоні АМБТ до початку АРТ, погіршення з появою ТБ-асоційованих ознак запалення невдовзі після початку АРТ або на фоні відповіді на АРТ (підвищення кількості клітин CD4 та/або зниження рівня вірусного навантаження ВІЛ). Крім того, діагностика парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС потребує проведення додаткових досліджень для виключення альтернативних причин погіршення клінічного стану, зокрема, наявності супутньої ОІ, невиявленої резистентності до АМБП або іншої причини невдачі лікування (див. підрозділ «Комплекс заходів при підозрі на неефективність лікування» вище) (250).

#### *Лікування парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС*

У більшість випадків симптоми парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС минають самі собою. Може знадобитись призначення симптоматичної терапії (наприклад, знеболювальних, протиблювотних лікарських засобів), а за наявності виражених симптомів доцільним є проведення протизапальної терапії. Можливим є призначення нестероїдних протизапальних препаратів для полегшення симптомів у пацієнтів з легкою формою ТБ-асоційованого запального СВІС (СШ). Голчаста аспірація прогресуючих серозних випотів, великих туберкульозних абсцесів або гнійного лімфаденіту також може полегшити симптоми (СШ). Може знадобитись проведення повторної аспірації, оскільки абсцеси і випоти часто виникають повторно (234).

Для пацієнтів з помірно тяжким парадоксальним ТБ-асоційованим запальним СВІС рекомендовано лікування з призначенням преднізону (AI). За даними одного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного серед пацієнтів з помірно тяжким парадоксальним ТБ-асоційованим запальним СВІС, лікування преднізоном (в дозі 1,5 мг/кг/добу впродовж двох тижнів, потім – в дозі 0,75 мг/кг/добу впродовж двох тижнів) призвело до зниження порогових значень комбінованої кінцевої точки – терміну перебування у стаціонарі та кількості амбулаторних терапевтичних процедур (251). Однак у цьому дослідженні для частини учасників 4-тижнева тривалість лікування преднізоном виявилися недостатньою. Якщо дані клінічного оцінювання свідчать про відсутність покращення ознак і симптомів або їх погіршення у міру скасування прийому кортикостероїдів, рекомендовано проводити більш поступову відміну кортикостероїдів – протягом 2–3 місяців (VIII) (251). У пацієнтів, які отримували преднізон, відзначали швидше покращення симптомів і результатів рентгенограм.

Зниження показників смертності не було продемонстровано, проте з дослідження було виключено випадки, що становили безпосередню загрозу для життя (наприклад, з наявністю неврологічного ураження). Наведені вище результати досліджень (251), дані спостережень (235) і клінічних випробувань щодо зниження показників смертності у пацієнтів з туберкульозним менінгітом, які отримували кортикостероїди (97), свідчать про необхідність застосування кортикостероїдів (дексаметазону в/о або преднізону п/о) у випадках виявлення ознак ТБ-асоційованого запального СВІС, що впливає на ЦНС (наприклад, прогресуючої туберкульоми, нового випадку або рецидивуючого запалення менінгеальної оболонки), при проведенні діагностики. Рифампін підвищує кліренс преднізолону (активного метаболіту преднізолону) (252), проте при використанні рифабутину такий ефект не спостерігають; тому дозування преднізолону має бути скориговане у пацієнтів, які отримують рифампін або рифабутин-вмісні схеми (див. таблицю «Рекомендації з лікування інфекції та захворювання, зумовленого *Mycobacterium tuberculosis*» нижче). Пацієнтам із саркомою Капоші слід уникати застосування кортикостероїдів через ризик виникнення небезпечних для життя загострень. Також було опубліковано дані про випадки довготривалого перебігу запального СВІС зі стійкістю до стероїдів, коли пацієнти реагували на TNF-блокатори або талідомід (253–255).

У ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження із застосування преднізону (в дозі 40 мг/добу впродовж двох тижнів, потім – в дозі 20 мг/добу протягом ще двох тижнів) порівняно до плацебо у 240 дорослих, які не отримували АРТ, з високим ризиком розвитку запального СВІС на момент початку АРТ було виявлено, що превентивне лікування преднізоном є ефективним для зниження ризику виникнення парадоксального ТБ-асоційованого запального СВІС (256). До групи високого ризику відносили осіб з кількістю клітин  $CD4 \leq 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, в яких розпочали АРТ протягом 30 днів від початку лікування ТБ. Було виключено осіб з резистентністю до рифампіну, неврологічним ТБ, саркомою Капоші, позитивним HBsAg-статусом і недостатнім рівнем відповіді на лікування ТБ до початку АРТ. Частота виникнення ТБ-асоційованого запального СВІС становила 47% у групі плацебо і 33% у групі преднізону (ВР: 0,70; 95% ДІ: 0,51–0,96). При цьому не було відзначено перевищення ризику розвитку злоякісних новоутворень, тяжких інфекцій та інших ускладнень. Виходячи з результатів дослідження, превентивну терапію із застосуванням преднізону слід пропонувати пацієнтам з високим ризиком за критеріями, визначеними у даному дослідженні (тобто людям з кількістю клітин  $CD4 \leq 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, які розпочали АРТ упродовж 30 днів від початку лікування ТБ), з належною відповіддю на терапію ТБ, відсутністю резистентності до рифампіну, без захворювання на саркому Капоші або активний гепатит В (VI).

#### *Демаскуючий ТБ-асоційований запальний СВІС*

Виникнення демаскуючого ТБ-асоційованого запального СВІС можливе у пацієнтів з нерозпізнаним ТБ (тобто з наявністю олігосимптоматичного ТБ або непоміченого ТБ під час діагностики) на момент початку АРТ. У таких пацієнтів впродовж перших тижнів АРТ можуть спостерігати надто прогресуючу запальну форму ТБ (232). Найчастішим проявом є ТБ легень зі швидкою появою симптомів і клінічних ознак, схожих на такі при бактеріальній пневмонії, з високою температурою, дихальною недостатністю, сепсисом та ущільненнями на рентгенограмі органів грудної клітки (232, 251, 257–259). Також можливий розвиток вогнищевих проявів запалення – абсцесів та лімфаденіту (260). При виявленні демаскуючого ТБ-асоційованого запального СВІС лікування має бути стандартним, а за наявності загрозливих для життя проявів рекомендовано призначення додаткової кортикостероїдної терапії, хоча доказів на користь застосування стероїдів у таких випадках в клінічних дослідженнях не виявлено (VII).

## **Профілактика рецидивуючого ТБ**

Серед пацієнтів, які отримують одну й ту саму схему лікування ТБ в однакових умовах, люди з ВІЛ мають вищий ризик виникнення рецидиву ТБ, ніж неінфіковані ВІЛ особи (261). У країнах зі значним рівнем поширеності ТБ підвищений ризик виникнення рецидиву ТБ, ймовірно, пов'язаний з високим ризиком повторного інфікування новим штамом *M. tuberculosis* і подальшим швидким прогресуванням захворювання на ТБ (262, 263). У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, як-от США, рецидив ТБ внаслідок повторного зараження є рідкісним явищем, навіть серед пацієнтів з ВІЛ (264).

Для зниження ризику виникнення рецидивів ТБ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією можна призначити триваліші схеми лікування ТБ із щоденним режимом дозування впродовж інтенсивної та підтримуючої фази, терапію ізоніазидом після завершення лікування і АРТ. Жоден із цих заходів не був належним чином оцінений у рандомізованих дослідженнях в умовах низького рівня захворюваності на ТБ. Призначення ізоніазиду після лікування ТБ (з прийомом щоденно впродовж 6–9 місяців після завершення терапії за стандартною схемою) свідчить про ефективність в умовах значної поширеності ТБ, коли ризик повторного інфікування є високим (265, 266), що дає змогу припустити доцільність застосування такого підходу для зниження ризику повторного зараження. Застосування ізоніазиду після лікування **не рекомендовано** у країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, як-от США, через відсутність доказів ефективності для зниження ризику повторного інфікування за таких умов (АІІ). Враховуючи, що АРТ знижує ризик первинного розвитку захворювання на ТБ, цілком імовірно, що АРТ також знижує ризик повторного інфікування ТБ.

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією, які не мають документально підтвердженого попереднього негативного результату скринінгового тесту на ТБ або зазнають високого ризику повторного чи постійного контакту з особами із активною формою ТБ, мають пройти тестування на ТБ під час вагітності (АІІІ). Частота виникнення анемії під час вагітності не підвищується, тому проведення планового тестування на анемію у вагітних жінок з ВІЛ не рекомендовано (267–270). У декількох дослідженнях вивчали ефективність застосування ТВГП для діагностики ЛТБІ у вагітних жінок (271, 272). У вагітних жінок як з ВІЛ, так і без нього, застосування тесту виявилось корисним (273).

У нещодавно проведеному клінічному дослідженні з профілактичної терапії ізоніазидом серед ВІЛ-інфікованих жінок в умовах значної поширеності ТБ було виявлено підвищення кількості випадків несприятливих наслідків вагітності у жінок, які отримували ізоніазид під час вагітності, порівняно до показників при відтермінованому до пологів лікуванні (274). Проте слід зазначити, що жодна з учасниць не мала тісних побутових контактів з хворими на ТБ, а більшість жінок у дослідженні мали негативний результат ТВГП та отримували АРТ на основі ефавіренцу. У США рекомендовано проведення профілактичної терапії ізоніазидом у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією, які мають тісні побутові контакти з хворим на активну форму ТБ (АІ). За даними досліджень, проведених серед ВІЛ-інфікованих, які не отримують АРТ, було виявлено високий ризик переходу ЛТБІ в активну форму ТБ (10% за рік), а також значний ризик материнської та дитячої смертності у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією, хворих на активну форму ТБ (275, 276). Проте ризик прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ в осіб, які отримують АРТ, є значно нижчим (277). Вагітні жінки з ВІЛ мають отримувати АРТ як для збереження власного здоров'я, так і для профілактики перинатальної передачі. За умови отримання ефективної АРТ і відсутності близьких побутових контактів з хворими на ТБ терапію ЛТБІ можна відкласти до пологів (ВІІІ). Ризик виникнення ізоніазид-асоційованої гепатотоксичності під час вагітності може бути вищим, тому при призначенні ізоніазиду знадобиться частий моніторинг (278). Вагітні жінки, які отримують ізоніазид, мають щоденно приймати піридоксин (АІІ), оскільки вони зазнають ризику розвитку ізоніазид-асоційованої периферичної нейропатії (126, 279). Дані

щодо альтернатив ізоніазиду для терапії ЛТБІ у вагітних жінок з ВІЛ відсутні. Хоча використання рифампіну під час вагітності загалом вважають безпечним, дані про застосування рифапентину вкрай обмежені, а його призначення вагітним жінкам не рекомендовано (АІІ) (280–282).

Діагностика ТБ у вагітних жінок така сама, як і в невагітних дорослих. Рекомендовано проведення рентгенографії органів грудної клітки з екрануванням черевної порожнини, що мінімізує променеве навантаження на плід. У вагітних жінок з легенеvim або позалегенеvim ТБ, не обмеженим лімфатичними вузлами, можливе підвищення кількості ускладнень вагітності, зокрема з передчасними пологами, низькою масою тіла при народженні та затримкою розвитку плода, особливо у випадках, коли лікування ТБ починають на пізніх термінах вагітності (267–278, 283–287). Є повідомлення про набуття вродженої туберкульозної інфекції, хоча такі випадки видаються відносно рідкісними (288–292).

Лікування ТБ у вагітних жінок повинно бути таким самим, як і в невагітних осіб, але з урахуванням наведених нижче аспектів (АІІ).

- Хоча ізоніазид не має тератогенного впливу ані у тварин, ані у людей, гепатотоксичність при застосуванні ізоніазиду може частіше проявлятися під час вагітності та у післяпологовому періоді (293). Рекомендовано проводити щомісячний моніторинг з контролюванням рівня печінкових трансаміназ під час вагітності та у післяпологовому періоді (ВІІ).
- Рифампін не є тератогенним для людини.
- Тератогенний вплив етамбутолу було виявлено при застосуванні у гризунів і кроликів в дозах, що значно перевищують дозування для людини. Доказів тератогенності для людей не виявлено. У дорослих, які приймали етамбутол, спостерігали офтальмологічну токсичність, проте у немовлят, які отримували етамбутол *внутрішньоутробно*, змін гостроти зору не виявлено.
- Піразинамід не має тератогенного впливу на тварин. ВООЗ і Міжнародною спілкою протидії ТБ і захворюванням легень (294, 295) надано рекомендації щодо поточного застосування піразинаміду у вагітних. Піразинамід рекомендований до застосування у вагітних жінок в США, хоча дані щодо безпечності його використання за цих умов обмежені, а у настанові CDC запропоновано розглядати можливість застосування цього препарату із врахуванням індивідуальних міркувань пацієнта, зважуючи переваги та ризики (126, 296). Якщо піразинамід не включено до первинної схеми лікування, мінімальна тривалість терапії лікарсько-чутливого ТБ за схемою із вмістом ізоніазиду, рифампіну та етамбутолу має становити 9 місяців (АІІ). Рішення про включення піразинаміду до схеми лікування вагітної жінки слід приймати після консультації акушерів-гінекологів і фтизіатрів спільно із пацієнткою з урахуванням терміну вагітності та ймовірної чутливості штаму ТБ.

Не слід припиняти АМБТ через вагітність (АІІ). Враховуючи наведені вище дані, для лікування лікарсько-чутливого ТБ під час вагітності рекомендованими препаратами першого ряду є ізоніазид, рифампін та етамбутол з призначенням схеми протягом дев'яти місяців. Досвід застосування більшості препаратів другого ряду для лікування ТБ під час вагітності обмежений (297–300). Лікування МЛС-ТБ під час вагітності слід проводити після консультації з фахівцем. При виборі АМБП другого ряду для застосування у вагітних необхідно враховувати наведені нижче особливості.

- **Бедаквілін:** дані щодо застосування під час вагітності обмежені, проте у дослідженні серед 108 вагітних жінок, проведеному у Південній Африці, було виявлено вищі показники низької маси тіла (<2500 г) при народженні у дітей, які зазнали впливу бедаквіліну *внутрішньоутробно*, порівняно до тих, хто його не отримували (45 проти 26%;  $p=0,034$ ) (301). Однак через один рік 88% дітей, які отримували бедаквілін, набрали масу тіла і почувалися добре.

- **Циклосерин:** дані досліджень на тваринах або повідомлення про застосування циклосерину у вагітних жінок відсутні.
- **Етіонамід:** пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку низки вроджених дефектів у щурів після впливу високих доз, але при застосуванні у мишей або кроликів такий ефект не спостерігали (302–304). У поодиноких випадках було відзначено виникнення вроджених вад розвитку ЦНС у людей, але загальний досвід застосування під час вагітності обмежений (305). Отже, етіонаміду слід уникати, за виключенням випадків, коли його застосування необхідне за результатами тестування на чутливість (СШ).
- **Фторхінолони:** через випадки артропатії у тварин, які зазнали внутрішньоутробного впливу фторхінолонів, хінолони зазвичай не рекомендовані до застосування у вагітних жінок і дітей віком до 18 років (СШ). Проте у дослідженнях із застосування фторхінолонів у вагітних жінок не було виявлено підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку або дефектів опорно-рухового апарату (306–308). Таким чином, для лікування ЛС-ТБ під час вагітності можна застосовувати фторхінолони у випадках, коли це необхідно за результатами тестування на чутливість (СШ) (309).
- **Парааміносаліцилова кислота:** не є тератогенною при використанні у щурів і кроликів (296). В одному дослідженні повідомляли про підвищений ризик розвитку вроджених дефектів кінцівок і вух у 143 немовлят, народжених жінками, які отримували парааміносаліцилову кислоту в першому триместрі вагітності (310). В інших дослідженнях на людях не було виявлено розвиток специфічних дефектів та підвищення частоти їх виникнення, що свідчить про можливість застосування цього препарату за потреби з обережністю (СШ).
- **Аміноглікозиди/поліпептиди:** застосування стрептоміцину пов'язане з 10-відсотковим ризиком токсичного ураження вестибулокохлеарного нерва у немовлят, які зазнали *внутрішньоутробного впливу* препарату; за можливості, слід уникати його застосування під час вагітності (АШ). Втрату слуху було виявлено приблизно у 2% дітей, які зазнали тривалого впливу *внутрішньоутробної* терапії канаміцином; як і стрептоміцину, цього препарату, за можливості, слід уникати (АШ). Теоретично існує ризик ототоксичності плода через *внутрішньоутробний* вплив при застосуванні амікацину і капреоміцину, проте наявність такого ризику документально не підтверджено. Застосування капреоміцину більше не рекомендовано, але амікацин може бути використаний в альтернативній схемі для лікування МЛС-ТБ при необхідності призначення аміноглікозидів (СШ).

### Рекомендації з лікування інфекції та захворювання, зумовленого *Mycobacterium tuberculosis*

#### Лікування ЛТБІ для профілактики захворювання на ТБ у людей з ВІЛ

##### Показання

- Позитивний результат скринінгового тесту\* на ЛТБІ, відсутність ознак активного захворювання на ТБ та відсутність в анамнезі лікування активного ТБ або ЛТБІ (АІ).
- Тісний контакт із хворим на контагіозну форму ТБ, незалежно від результатів скринінгового тесту (АІ).

##### Рекомендовані схеми

- Рифапентин (див. нижче дозування залежно від маси тіла), один раз на тиждень + ізоніазид в дозі 15 мг/кг (максимальна дозі – 900 мг), один раз на тиждень + піридоксин в дозі 50 мг, один раз на тиждень протягом 12 тижнів (АІ).

**Примітка.** Рифапентин рекомендований тільки для пацієнтів з вірусологічною супресією, які отримують схему АРТ на основі ефавіренцу, ралтегравіру або долутегравіру з прийомом один раз на добу (АІ).

Щотижневе дозування рифапентину із врахуванням показника маси тіла (максимум – 900 мг):

- 32,1–49,9 кг: 750 мг;
  - $\geq 50,0$  кг: 900 мг.
- Ізоніазид в дозі 300 мг + рифампін в дозі 600 мг + піридоксин в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно, протягом трьох місяців (АІ). Перелік АРВП, які не рекомендовано застосовувати з рифампіном і які потребують коригування дозування (як-от ралтегравір, долутегравір або маравірок), *див.* у таблиці «Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ».

#### **Альтернативні схеми**

- Ізоніазид в дозі 300 мг + піридоксин в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно, протягом 6–9 місяців (АІІ); *або*
- Рифампін в дозі 600 мг/добу протягом чотирьох місяців (ВІ). *Див.* таблицю «Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ», де наведено перелік АРВП, які не рекомендовано використовувати з рифампіном та які потребують коригування дозування (як-от ралтегравір, долутегравір або маравірок); *або*
- Ізоніазид в дозі 300 мг + рифапентин (*див.* нижче дозування) + піридоксин в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно, протягом чотирьох тижнів (ВІ).

**Примітка.** Застосування рифапентину рекомендовано тільки для пацієнтів, які отримують схему АРТ на основі ефавіренцу (АІ).

Добове дозування рифапентину із врахуванням показника маси тіла (максимум – 600 мг):

- <35 кг: 300 мг;
- 35–45 кг: 450 мг;
- >45 кг: 600 мг.

Для осіб з ЛС-ТБ вибір препаратів для профілактики ТБ слід проводити після консультації з фахівцями та органами охорони здоров'я (АІІІ).

#### **Лікування активної форми ТБ у людей з ВІЛ**

- Після взяття зразків для культурального та молекулярного діагностичних досліджень слід розпочати емпіричне лікування у людей з ВІЛ-інфекцією, в яких клінічні ознаки та результати рентгенографії свідчать про наявність ВІЛ-асоційовано ТБ (АІІІ).
- Для всіх пацієнтів з ВІЛ-асоційованим ТБ рекомендовано призначення лікування під безпосереднім наглядом (АІІ).
- Рекомендації з дозування АМБП наведено у таблиці «Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ» (*див.* вище), а рекомендації з дозування АРВП при сумісному призначенні з рифампіном або рифабутином – у розділі «Коінфекція туберкульоз/ВІЛ» Настанови із застосування АРВП у дорослих та підлітків.

#### **Чутливий до лікарських засобів ТБ**

##### *Інтенсивна фаза (2 місяці)*

- Ізоніазид + (рифампін або рифабутин) + піразинамід + етамбутол (АІ).
- Якщо виявлено чутливість до ізоніазиду та рифампіну за результатами ТМЧ, етамбутол можна відмінити (АІ).

*Підтримуюча фаза (при лікарсько-чутливому ТБ)*

- Ізоніазид + (рифампін або рифабутин), щоденно (**АШ**).

*Загальна тривалість терапії*

- Легеневий лікарсько-чутливий неускладнений ТБ: 6 місяців (**ВШ**).
- Легеневий ТБ з позитивним результатом культурального дослідження впродовж двох місяців лікування, тяжке кавернозне захворювання або дисемінований позалегеневий ТБ: 9 місяців (**ВШ**).
- Позалегеневий ТБ з ураженням ЦНС: 9–12 місяців (**ВШ**).
- Позалегеневий ТБ іншої локалізації: 6 місяців (**ВШ**).

**ЛС-ТБ**

*Емпірична терапія при резистентності до рифаміцину з наявністю/відсутністю резистентності до інших препаратів*

- Ізоніазид + піразинамід + етамбутол + (моксифлоксацин або левофлоксацин) + (лінезолід або амікацин) (**ВШ**).
- Після підтвердження резистентності до рифампіну та отримання результатів ТМЧ схему терапії слід модифікувати, забезпечивши наявність  $\geq 5$  активних препаратів (**ВШ**).

*Резистентність до ізоніазиду*

- (Моксифлоксацин або левофлоксацин) + (рифампін або рифабутин) + етамбутол + піразинамід протягом 6 місяців (**ВШ**).

*Резистентність до рифаміцинів з наявністю/відсутністю резистентності до інших АМБП*

- Терапія має бути індивідуалізована із врахуванням результатів ТМЧ, клінічної і мікробіологічної відповіді на лікування, включати  $\geq 5$  активних препаратів і проводитися із залученням досвідчених фахівців (**АШ**).

*Тривалість терапії*

- 12–24 місяці (обговорення коротшого курсу терапії *див.* у підрозділі «Лікування ЛС-ТБ»).

**Інші аспекти лікування ТБ**

- Додаткове призначення кортикостероїдів покращує показники виживаності пацієнтів з ВІЛ-асоційованим ТБ із ураженням ЦНС (**АІ**).
- Для лікування захворювань ЦНС використовують дексаметазон із таким режимом дозування: 0,3–0,4 мг/кг/добу протягом 2–4 тижнів, потім – зниження дози на 0,1 мг/кг на тиждень до 0,1 мг/кг, далі – 4 мг/добу із зниженням дози на 1 мг/тиждень; загальна тривалість застосування – 12 тижнів.
- Незважаючи на ризик виникнення взаємодії лікарських засобів, рифаміцин залишається найбільш потужним АМБП і має бути частиною схеми АМБТ, за винятком випадків виявлення ізоляту, стійкого до рифаміцину, або виникнення у пацієнта тяжких побічних реакцій, ймовірно, зумовлених застосуванням рифаміцину (*див.* вище «Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ» та розділ «Коінфекція туберкульоз/ВІЛ» у Настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків, де наведено рекомендації з дозування при одночасному застосуванні рифампіну або рифабутину та різних АРВП).
- Періодичне застосування рифаміцину може призвести до розвитку резистентності у пацієнтів з ВІЛ, тому не рекомендоване (**АІ**).
- Парадоксальну реакцію нетяжкого перебігу можна лікувати симптоматично (**СШ**).

- При помірно тяжкій парадоксальній реакції можна розглянути можливість застосування кортикостероїдів із поступовим зниженням дози протягом чотирьох тижнів (або довше), залежно від клінічних симптомів (ВІІ).

#### Приклади стратегії дозування преднізону при запальному СВІС

- Для пацієнтів, які отримують схему на основі рифампіцину: преднізолон в дозі 1,5 мг/кг/добу протягом двох тижнів, потім – в дозі 0,75 мг/кг протягом ще двох тижнів.
- Для пацієнтів, які отримують рифабутин і посилений ІІІ: преднізолон в дозі 1,0 мг/кг/добу протягом двох тижнів, потім – в дозі 0,5 мг/кг/добу протягом ще двох тижнів.
- Деякі пацієнти можуть потребувати поступового зниження дози протягом декількох місяців.
- Превентивне застосування преднізолону: в дозі 40 мг/добу протягом двох тижнів, потім – в дозі 20 мг/добу протягом ще двох тижнів.

**Примітка.** \*Скринінгові тести на ЛТБІ включають ТШП або ТВГІ; докладніше про ці тести *див.* у тексті.

#### Літературні джерела

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
2. Dye C, Williams BG. Tuberculosis decline in populations affected by HIV: a retrospective study of 12 countries in the WHO African Region. *Bull World Health Organ.* 2019;97(6): 405–414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31210678>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 2019. 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2019/default.htm>
4. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;30 Suppl 1:S5–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770911>.
5. Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis.* 2016;214(6):862–872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559122>.
6. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;320(9):545–550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2915665>.
7. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA.* 1992;268(4):504–509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1619742>.
8. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med.* 1993;119(3):194–198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100693>.
9. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). *JAMA.* 1995;274(2):143–148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7596002>.
10. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;126(2):123–132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005746>.



11. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99(2):131–138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4810628>.
12. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005;191(2):150–158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609223>.
13. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23(1):75–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708059>.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR-6):1–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881762>.
15. Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2060–2067. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141044>.
16. Day JH, Grant AD, Fielding KL, et al. Does tuberculosis increase HIV load? *J Infect Dis.* 2004;190(9):1677–1684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478075>.
17. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD000171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091503>.
18. Miramontes R, Hill AN, Yelk Woodruff RS, et al. Tuberculosis infection in the United States: prevalence estimates from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *PLoS One.* 2015;10(11):e0140881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536035>.
19. Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health.* 2017;5(11):e1080–e1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025631>.
20. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9944):682–690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835842>.
21. Temprano ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126>.
22. Ross JM, Badje A, Rangaka MX, et al. Isoniazid preventive therapy plus antiretroviral therapy for the prevention of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV.* 2021;8(1):e8–e15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33387480>.
23. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 2007;21(11):1441–1448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589190>.
24. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, Fordham von Reyn C, Horsburgh CR, Jr. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17(7):1102–1104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700468>.

25. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(14):1976–1979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351964>.
26. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med*. 1993;119(3):185–193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100692>.
27. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:m549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32156698>.
28. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274215>.
29. Pettit AC, Stout JE, Belknap R, et al. Optimal testing choice and diagnostic strategies for latent tuberculosis infection among U.S.-born people living with HIV. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2278–e2284. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761083>.
30. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(3):230–238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239993>.
31. Gray J, Reves R, Johnson S, Belknap R. Identification of false-positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube assays by repeat testing in HIV-infected patients at low risk for tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):e20–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057704>.
32. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, et al. Tuberculosis screening, testing, and treatment of U.S. health care personnel: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(19):439–443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099768>.
33. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):737–742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218620>.
34. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis*. 2009;9:15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208218>.
35. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45–55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846592>.
36. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS One*. 2008;3(1):e1379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18167540>.

37. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2009;48(7):954–962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245343>.
38. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1164–1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276940>.
39. Leung CC, Yam WC, Yew WW, et al. T-Spot.TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):834–840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508217>.
40. Wilson IB, Landon BE, Hirschhorn LR, et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants, and physicians. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):729–736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287794>.
41. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. National quality forum performance measures for HIV/AIDS care: the Department of Veterans Affairs' experience. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1239–1246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660844>.
42. Lee LM, Lobato MN, Buskin SE, Morse A, Costa OS. Low adherence to guidelines for preventing TB among persons with newly diagnosed HIV infection, United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(2):209–214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499263>.
43. Reaves EJ, Shah NS, France AM, et al. Latent tuberculous infection testing among HIV-infected persons in clinical care, United States, 2010–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(10):1118–1126. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911355>.
44. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111–115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052967>.
45. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577159>.
46. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21267059>.
47. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(1):1–11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053584>.
48. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*. 2009;23(5):631–636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525621>.
49. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9777):1588–1598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492926>.

50. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–1615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990624>.
51. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732833>.
52. Belknap R, Holland D, Feng PJ, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689–697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114781>.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–1615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990624>.
54. Podany AT, Bao Y, Swindells S, et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322–1327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082504>.
55. Farenc C, Doroumian S, Cantalloube C, et al. Rifapentine once-weekly dosing effect on efavirenz emtricitabine and tenofovir PKs. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2014. Boston, MA. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/rifapentine-once-weekly-dosing-effect-efavirenz-emtricitabine-and-tenofovir-pks>.
56. Weiner M, Egelund EF, Engle M, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079–1085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343893>.
57. Dooley KE, Savic R, Gupte A, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e401–e409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240629>.
58. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953429>.
59. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre; Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):36–41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1731596>.
60. Geijo MP, Herranz CR, Vano D, Garcia AJ, Garcia M, Dimas JF. [Short-course isoniazid and rifampin compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a randomized clinical trial]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(5):300–304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504682>.
61. Jimenez-Fuentes MA, de Souza-Galvao ML, Mila Auge C, Solsona Peiro J, Altet-Gomez MN. Rifampicin plus isoniazid for the prevention of tuberculosis in an immigrant population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):326–332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407221>.



62. Martinez Alfaro E, Solera J, Serna E, et al. [Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis]. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(11):401–404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9834911>.
63. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):670–676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714411>.
64. Fitzgerald DW, Severe P, Joseph P, et al. No effect of isoniazid prophylaxis for purified protein derivative-negative HIV-infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28(3):305–307. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11694842/>.
65. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*. 2001;15(16):2137–2147. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684933>.
66. Rivero A, Lopez-Cortes L, Castillo R, et al. [Randomized clinical trial investigating three chemoprophylaxis regimens for latent tuberculosis infection in HIV-infected patients]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2007;25(5):305–310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504683>.
67. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med*. 1997;337(12):801–808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9295239>.
68. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*. 1997;337(5):315–320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233868>.
69. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*. 1997;11(7):875–882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9189212>.
70. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440–453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30067931>.
71. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–2166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150035>.
72. Horsburgh CR, Jr., Goldberg S, Bethel J, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010;137(2):401–409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19793865>.
73. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA*. 2000;283(11):1445–1450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732934>.
74. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One Month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–1011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865794>.

75. Menzies D, Long R, Trajman A, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689–697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017587>.
76. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis.* 2010;14(4):e292–297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656705>.
77. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Glynn JR, et al. Effect of antiretroviral therapy on the diagnostic accuracy of symptom screening for intensified tuberculosis case finding in a South African HIV clinic. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1698–1706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955441>.
78. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1065–1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393541>.
79. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(11):995–1000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475146>.
80. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest.* 2003;123(1):102–106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527609>.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC Recommendations – United States, 2001. *MMWR.* 2001. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5034.pdf>.
82. Podany AT, Leon-Cruz J, Hakim J, et al. Nevirapine pharmacokinetics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for TB prevention. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(3):718–721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33241266>.
83. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):e93-e142. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31729908>.
84. Bliven-Sizemore EE, Sterling TR, Shang N, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(9):1039–1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260821>.
85. Ngongondo M, Miyahara S, Hughes MD, et al. Hepatotoxicity during isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy in people living with HIV with severe immunosuppression: a secondary analysis of a multi-country open-label randomized controlled clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;78(1):54–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406428>.
86. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935–952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021358>.
87. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med.* 2010;362(8):707–716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181972>.
88. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(1):53–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1626814>.

89. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1292–1297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7902049>.
90. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1997;25(2):242–246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9332519>.
91. Post F, Wood R, Pillay G. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis*. 1995;76(6):518–521. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8593372>.
92. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(4):397–403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371265>.
93. Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, Thelmo W, Hill AR. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):901–903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597048>.
94. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine*. 1991;70(6):384–397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1956280>.
95. Whalen C, Horsburgh CR, Jr., Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS*. 1997;11(4):455–460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9084792>.
96. Kourbatova EV, Leonard MK, Jr., Romero J, Kraft C, del Rio C, Blumberg HM. Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(9):715–721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072539>.
97. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1741–1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496623>.
98. Lewis JJ, Charalambous S, Day JH, et al. HIV infection does not affect active case finding of tuberculosis in South African gold miners. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(12):1271–1278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745207>.
99. Cavanaugh JS, Modi S, Musau S, et al. Comparative yield of different diagnostic tests for tuberculosis among people living with HIV in western Kenya. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27023213>.
100. Henostroza G, Harris JB, Chitambi R, et al. High prevalence of tuberculosis in newly enrolled HIV patients in Zambia: need for enhanced screening approach. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1033–1039. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393536>.
101. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg*. 1993;96(1):1–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8429569>.
102. Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(3):173–184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246021>.

103. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):903–908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628775>.
104. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis*. 1992;15(4):601–605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1420673>.
105. Heysell SK, Moll AP, Gandhi NR, et al. Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from aspirates, Rural South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(3):557–560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202446>.
106. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1005–1015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825313>.
107. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess*. 2007;11(3):1–196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266837>.
108. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):e00038–17. Available at: <https://cmr.asm.org/content/cm/31/2/e00038-17.full.pdf>.
109. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. 2011. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf).
110. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD009593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448973>.
111. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Wu X, et al. Evaluation of two line probe assays for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis (TB) drug resistance, and non-TB mycobacteria in HIV-infected individuals with suspected TB. *J Clin Microbiol*. 2014;52(4):1052–1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430455>.
112. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays. *BMC Med*. 2013;11:231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168211>.
113. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, Lawn SD. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599808>.
114. Rahman SMM, Maliha UT, Ahmed S, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in stool samples of adults with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30212505>.
115. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, et al. Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1043–1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902596>.
116. Drain PK, Losina E, Coleman SM, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care urine test for tuberculosis screening among newly-diagnosed HIV-infected adults: a prospective, clinic-based study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571362>.



117. Drain PK, Losina E, Coleman SM, et al. Value of urine lipoarabinomannan grade and second test for optimizing clinic-based screening for HIV-associated pulmonary tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(3):274–280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415288>.
118. Lawn SD, Dheda K, Kerkhoff AD, et al. Determine TB-LAM lateral flow urine antigen assay for HIV-associated tuberculosis: recommendations on the design and reporting of clinical studies. *BMC Infect Dis*. 2013;13:407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004840>.
119. Broger T, Moyoyeta M, Kerkhoff AD, Denkinge CM, Moreau E. Tuberculosis test results using fresh versus biobanked urine samples with FujiLAM. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):22–23. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30684-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30684-X/fulltext).
120. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2008;149(2):123–134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626051>.
121. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(1):80–86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833824>.
122. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1539–1550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035648>.
123. Heysell SK, Houghton ER. The future of molecular diagnostics for drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12(4):395–405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22616704>.
124. Barnard M, Warren R, Gey Van Pittius N, et al. Genotype MTBDRsl line probe assay shortens time to diagnosis of extensively drug-resistant tuberculosis in a high-throughput diagnostic laboratory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1298–1305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087027>.
125. Rice JP, Seifert M, Moser KS, Rodwell TC. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29016684>.
126. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147–e195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516382>.
127. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29969463>.
128. Story A, Aldridge RW, Smith C, Garber E, Hall J, Ferenando G. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicenter, analyst-blinded randomized, controlled superiority trial. *Lancet*. 2019;393(10177):1216–1224. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32993-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32993-3/fulltext).
129. Browne SH, Umlauf A, Tucker AJ, et al. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: a randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(10):e1002891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31584944>.

130. Centers for Disease Control and Prevention. Implementing an Electronic Directly Observed Therapy (eDOT) Program: A Toolkit for Tuberculosis (TB) Programs. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/guidestoolkits/tbedottoolkit.htm>
131. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):743–751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965813>.
132. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):731–736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14986259>.
133. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):83–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937767>.
134. Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(9):1288–1299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353364>.
135. Vashishtha R, Mohan K, Singh B, et al. Efficacy and safety of thrice weekly DOTS in tuberculosis patients with and without HIV co-infection: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099345>.
136. Narendran G, Menon PA, Venkatesan P, et al. Acquired rifampicin resistance in thrice-weekly antituberculosis therapy: impact of HIV and antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1798–1804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156114>.
137. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet*. 1999;353(9167):1843–1847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359410>.
138. Burman W, Benator D, Vernon A, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(3):350–356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109981>.
139. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patients with HIV: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):485–493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507938>.
140. Imperial MZ, Nahid P, Phillips PPJ, et al. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *Nat Med*. 2018;24(11):1708–1715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30397355>.
141. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR11):1–77. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm>.
142. el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1998;26(5):1148–1158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597244>.

143. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med.* 1995;332(12):779–784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7862181>.
144. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Ginafon M. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371:1588–1598. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1315817>.
145. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1577–1587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196020>.
146. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet.* 2004;364(9441):1244–1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464185>.
147. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1705–1718. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951360/>.
148. Dian S, Yunivita V, Ganiem AR, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase II dose-finding study to evaluate high-dose rifampin for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(12):e01014–18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224533>.
149. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med.* 2016;374(2):124–134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26760084>.
150. Te Brake L, Dian S, Ganiem AR, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of an intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(5):496–503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703312>.
151. Yunivita V, Dian S, Ganiem AR, et al. Pharmacokinetics and safety/tolerability of higher oral and intravenous doses of rifampicin in adult tuberculous meningitis patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(4):415–421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526979>.
152. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):39–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28100438>.
153. Ruslami R, Ganiem AR, Aarnoutse RE, van Crevel R, study t. Rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis – authors’ reply. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(7):570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809224>.
154. Velasquez GE, Brooks MB, Coit JM, et al. Efficacy and safety of high-dose rifampin in pulmonary tuberculosis. a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):657–666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29954183>.
155. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD002244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27121755>.
156. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1121–1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178809>.

157. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD000526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902412>.
158. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):697–706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181971>.
159. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1482–1491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010914>.
160. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(11):1199–1206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290042>.
161. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):563–571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810491>.
162. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1471–1481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010913>.
163. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1374–1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596680>.
164. Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943842>.
165. Singh R, Marshall N, Smith CJ, et al. No impact of rifamycin selection on tuberculosis treatment outcome in HIV coinfecting patients. *AIDS.* 2013;27(3):481–484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23014518>.
166. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1670–1678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30815689>.
167. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA.* 2008;300(5):530–539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18677025>.
168. Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther.* 2009;14(5):687–695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704172>.
169. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):863–868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124658>.



170. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):586–593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592830>.
171. McIlleron HM, Schomaker M, Ren Y, et al. Effects of rifampin-based antituberculosis therapy on plasma efavirenz concentrations in children vary by CYP2B6 genotype. *AIDS*. 2013;27(12):1933–1940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180002>.
172. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS*. 2006;20(1):131–132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327334>.
173. Yee KL, Khalilieh SG, Sanchez RI, et al. The Effect of Single and Multiple Doses of Rifampin on the Pharmacokinetics of Doravirine in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig*. 2017;37(7):659–667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353169>.
174. Khalilieh SG, Yee KL, Sanchez RI, et al. Multiple Doses of Rifabutin Reduce Exposure of Doravirine in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(8):1044–1052. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723418>.
175. Janssen Therapeutics. Edurant [package insert]. 2021. Available at: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/EDURANT-pi.pdf>.
176. Kakuda TN, Woodfall B, De Marez T, et al. Pharmacokinetic evaluation of the interaction between etravirine and rifabutin or clarithromycin in HIV-negative, healthy volunteers: results from two Phase 1 studies. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):728–734. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24155058/>.
177. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):459–467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726095>.
178. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2852–2856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433563>.
179. Brainard DM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA, Iwamoto M. Clinical pharmacology profile of raltegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(10):1376–1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209233>.
180. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):21–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075918>.
181. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):549–556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30918967>.
182. Custodio JM, West SK, Collins S, et al. Pharmacokinetics of bicitegravir administered twice daily in combination with rifampin. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2018. Boston, MA. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/pharmacokinetics-bicitegravir-administered-twice-daily-combination-rifampin>.

183. Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(4):229–244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348537>.
184. Rajoli RKR, Curley P, Chiong J, et al. Predicting drug-drug interactions between rifampicin and long-acting cabotegravir and rilpivirine using physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Infect Dis.* 2019;219(11):1735–1742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30566691>.
185. Ford SL, Sutton K, Lou Y, et al. Effect of rifampin on the single-dose pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):e00487–17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28739783>.
186. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(10):3336–3342. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17005814>.
187. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brøsen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):426–429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14727216/>.
188. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(5):1553–1560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105105>.
189. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, Matteelli A. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and *Mycobacterium tuberculosis* infections: focus on drug-drug interactions with rifamycins. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(6):489–507. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24777631>.
190. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3195–3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537021>.
191. Nijland HM, L'Homme R F, Rongen GA, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS.* 2008;22(8):931–935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453852>.
192. Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(3):290–293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194314>.
193. Schmitt C, Riek M, Winters K, Schutz M, Grange S. Unexpected hepatotoxicity of rifampin and saquinavir/ritonavir in healthy male volunteers. *Arch Drug Inf.* 2009;2(1):8–16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381336>.
194. Kendall MA, Lalloo U, Fletcher CV, et al. Safety and pharmacokinetics of double-dose lopinavir/ritonavir + rifampin versus lopinavir/ritonavir + daily rifabutin for treatment of human immunodeficiency virus-tuberculosis coinfection. *Clin Infect Dis.* 2021;73(4):706–715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34398956>.
195. Decloedt EH, Maartens G, Smith P, Merry C, Bango F, McIlleron H. The safety, effectiveness and concentrations of adjusted lopinavir/ritonavir in HIV-infected adults on rifampicin-based antitubercular therapy. *PLoS One.* 2012;7(3):e32173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412856>.

196. Sunpath H, Winternheimer P, Cohen S, et al. Double-dose lopinavir-ritonavir in combination with rifampicin-based anti-tuberculosis treatment in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):689–693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903940>.
197. Ebrahim I, Maartens G, Wiesner L, Orrell C, Smythe W, McIlleron H. Pharmacokinetic profile and safety of adjusted doses of darunavir/ritonavir with rifampicin in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):1019–1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31942627>.
198. Food and Drug Administration. Kaletra [package insert]. 2020. Available at: <https://www.rxabbvie.com/pdf/kaletratabpi.pdf>.
199. Bristol-Myers Squibb. Atazanavir [package insert]. 2018. Available at: [https://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_reyataz.pdf](https://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf).
200. Sekar V, Lavreys L, Van de Casteele T, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4440–4445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660678>.
201. Ford SL, Chen YC, Lou Y, et al. Pharmacokinetic interaction between fosamprenavir-ritonavir and rifabutin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(2):534–538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056271>.
202. Lin HC, Lu PL, Chang CH. Uveitis associated with concurrent administration of rifabutin and lopinavir/ritonavir (Kaletra). *Eye (Lond)*. 2007;21(12):1540–1541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962822>.
203. Lan NT, Thu NT, Barrail-Tran A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. *PLoS One*. 2014;9(1):e84866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24465443>.
204. Naiker S, Connolly C, Wiesner L, et al. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV-infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25406657>.
205. Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1471–1474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368504>.
206. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1305–1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807276>.
207. Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P, et al. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(11):1032–1040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092715>.
208. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;360(9332):528–534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241657>.
209. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74(8):839–854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846578>.

210. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 2007;196 Suppl 1:S63–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17624828>.
211. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest.* 1991;99(2):465–471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824929>.
212. Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):833–839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156055>.
213. Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(1):65–69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263519>.
214. Abbara A, Chitty S, Roe JK, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):231. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28340562>.
215. Lehloenya RJ, Todd G, Badri M, Dheda K. Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(12):1649–1657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118173>.
216. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):223–234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865891>.
217. van der Heijden YF, Karim F, Mufamadi G, et al. Isoniazid-monoresistant tuberculosis is associated with poor treatment outcomes in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(6):670–676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28482962>.
218. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):265–275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595509>.
219. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>.
220. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529>.
221. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018;392(10150):821–834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215381>.
222. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2780–2787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571542>.
223. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6406–6412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114140>.



224. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(4):1037–1040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747099>.
225. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32603040>.
226. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1201–1213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865791>.
227. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893–902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130813>.
228. Conradie F, Everitt D, Olugbosi M, et al. High rate of successful outcomes treating highly resistant TB in the ZeNix study of pretomanid, bedaquiline and alternative doses and durations of linezolid Type Presented at 11th IAS Conference on HIV Science; July 21, 2021, Year; Berline, Germany. Available at: [https://theprogramme.ias2021.org/PAGMaterial/PPT/3261\\_4845/ZeNix\\_July\\_2021\\_IAS\\_Final.pdf](https://theprogramme.ias2021.org/PAGMaterial/PPT/3261_4845/ZeNix_July_2021_IAS_Final.pdf).
229. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18(12):1615–1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15280772>.
230. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(6):361–373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919622>.
231. Meintjes G, Rabie H, Wilkinson RJ, Cotton MF. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. *Clin Chest Med.* 2009;30(4):797–810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925968>.
232. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(8):516–523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18652998>.
233. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):251–261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334848>.
234. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(12):1282–1289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18229435>.
235. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis.* 2009;48(11):e96–107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405867>.
236. Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. *AIDS.* 2007;21(17):2362–2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090294>.
237. Sonderup MW, Wainwright H, Hall P, Hairwadzi H, Spearman CW. A clinicopathological cohort study of liver pathology in 301 patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Hepatology.* 2015;61(5):1721–1729. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644940>.

238. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamkuemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol.* 2015;10(6):1077–1099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26059627>.
239. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):157–161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655723>.
240. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2004;59(8):704–707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282393>.
241. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1709–1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578375>.
242. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS.* 2007;21(3):335–341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255740>.
243. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006;53(6):357–363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487593>.
244. Serra FC, Hadad D, Orofino RL, et al. Immune reconstitution syndrome in patients treated for HIV and tuberculosis in Rio de Janeiro. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(5):462–465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962870>.
245. Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(1):71–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11931404>.
246. Huyst V, Lynen L, Bottieau E, Zolfo M, Kestens L, Colebunders R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV/TB co-infected patient four years after starting antiretroviral therapy. *Acta Clin Belg.* 2007;62(2):126–129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547295>.
247. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther.* 2005;10(3):417–422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15918332>.
248. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(4):423–428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226057>.
249. Narendran G, Andrade BB, Porter BO, et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction. *PLoS One.* 2013;8(5):e63541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691062>.
250. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):667–676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191655>.

251. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15):2381–2390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808204>.
252. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6369):923–925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6403136>.
253. Brunel AS, Reynes J, Tuaillon E, et al. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS. *AIDS*. 2012;26(16):2110–2112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874513>.
254. Hsu DC, Faldetta KF, Pei L, et al. A paradoxical treatment for a paradoxical condition: infliximab use in three cases of mycobacterial IRIS. *Clin Infect Dis*. 2016;62(2):258–261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394669>.
255. Fourcade C, Mauboussin JM, Lechiche C, Lavigne JP, Sotto A. Thalidomide in the treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients with neurological tuberculosis. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(11):567–569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25285462>.
256. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1915–1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30428290>.
257. John L, Baalwa J, Kalimugogo P, et al. Response to «Does immune reconstitution promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy?». *AIDS*. 2005;19(17):2049–2050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260919>.
258. Goldsack NR, Allen S, Lipman MC. Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect*. 2003;79(4):337–338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902592>.
259. Lawn SD, Wainwright H, Orrell C. Fatal unmasking tuberculosis immune reconstitution disease with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the role of macrophages. *AIDS*. 2009;23(1):143–145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050399>.
260. Chen WL, Lin YF, Tsai WC, Tsao YT. Unveiling tuberculous pyomyositis: an emerging role of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Emerg Med*. 2009;27(2):251e1–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371548>.
261. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis*. 2003;37(1):101–112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830415>.
262. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*. 2001;358(9294):1687–1693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728545>.
263. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. 2010;201(5):691–703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20121433>.
264. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1360–1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477492>.

265. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Jr., Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9240):1470–1474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081529>.
266. Haller L, Sossouhounto R, Coulibaly IM, Dosso M, al e. Isoniazid plus sulphadoxine-pyrimethamine can reduce morbidity of HIV-positive patients treated for tuberculosis in Africa: a controlled clinical trial. *Chemotherapy*. 1999;45(6):452–465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10567776>.
267. Mofenson LM, Rodriguez EM, Hershow R, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in pregnant and nonpregnant women infected with HIV in the Women and Infants Transmission Study. *Arch Intern Med*. 1995;155(10):1066–1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7748050>.
268. Eriksen NL, Helfgott AW. Cutaneous anergy in pregnant and nonpregnant women with human immunodeficiency virus. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1998;6(1):13–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678142>.
269. Jana N, Vasishta K, Jindal SK, Khunnu B, Ghosh K. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;44(2):119–124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7911094>.
270. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 1999;341(9):645–649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460815>.
271. Jonnalagadda S, Lohman Payne B, Brown E, et al. Latent tuberculosis detection by interferon gamma release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1826–1835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067370>.
272. Jonnalagadda SR, Brown E, Lohman-Payne B, et al. Consistency of *Mycobacterium tuberculosis*-specific interferon-gamma responses in HIV-1-infected women during pregnancy and postpartum. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:950650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496602>.
273. Lighter-Fisher J, Surette AM. Performance of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1088–1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569120>.
274. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med*. 2019;381:1333–1346. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1813060>.
275. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(7):489–498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610331>.
276. Gupta A, Nayak U, Ram M, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):241–249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578786>.
277. Middelkoop K, Bekker LG, Myer L, et al. Antiretroviral program associated with reduction in untreated prevalent tuberculosis in a South African township. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1080–1085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558626>.



278. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/default.htm>
279. Miele K, Bamrah Morris S, Tepper NK. Tuberculosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1444–1453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459437>.
280. Moro RN, Scott NA, Vernon A, et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(5):570–580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29393655>.
281. Food and Drug Administration. PRIFTIN (rifapentine). 2010. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf).
282. Mathad JS, Savic R, Britto P, et al. Pharmacokinetics and Safety of Three Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention in Pregnant Women. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1604–1613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34323955>.
283. Mnyani CN, McIntyre JA. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(2):226–231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083862>.
284. Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(3):659–673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266585>.
285. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf*. 2001;24(7):553–565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444726>.
286. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(6):564–568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409585>.
287. Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(3):205–211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414128>.
288. Vilarinho LC. Congenital tuberculosis: a case report. *Braz J Infect Dis*. 2006;10(5):368–370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17293929>.
289. Lee LH, LeVeae CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):474–477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9770143>.
290. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994;330(15):1051–1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127333>.
291. Rinsky JL, Farmer D, Dixon J, et al. Notes from the field: contact investigation for an infant with congenital tuberculosis infection – North Carolina, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(23):670–671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29902167>.
292. Chang CW, Wu PW, Yeh CH, Wong KS, Wang CJ, Chang CC. Congenital tuberculosis: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):216–219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421876>.
293. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Jr., Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep*. 1989;104(2):151–155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495549>.
294. Enarson D, Rieder H, Arnodottir T, Trebucq A. Management of tuberculosis: a guide for low income countries. Vol. 4th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1996.
295. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 2010. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf).

296. Dluzniewski A, Gastol-Lewinska L. The search for teratogenic activity of some tuberostatic drugs. *Diss Pharm Pharmacol*. 1971;23:383–392.
297. Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):996–1003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684912>.
298. Lessnau KD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*. 2003;123(3):953–956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628902>.
299. Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1689–1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889370>.
300. Palacios E, Dallman R, Munoz M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1413–1419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361302>.
301. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020;72(7):1158–1168. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/72/7/1158/5788430>.
302. Fujimori H, et al. The effect of tuberculostatics on the fetus: an experimental production of congenital anomaly in rats by ethionamide. *Proc Congen Anom Res Assoc Jpn*. 1965;5:34–35.
303. Takekoshi S. Effects of hydroxymethylpyrimidine on isoniazid- and ethionamide-induced teratosis. *Gunma J Med Sci*. 1965;14:233–244.
304. Khan I, Azam A. Study of teratogenic activity of trifluoperazine, amitriptyline, ethionamide and thalidomide in pregnant rabbits and mice. *Proc Eur Soc Study Drug Toxic*. 1969;10:235–242.
305. Potworowska M, Sianoz-Ecka E, Szufladowica R. Treatment with ethionamide in pregnancy. *Pol Med J*. 1966;5(5):1152–1158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5958801>.
306. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;69(2):83–89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902438>.
307. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG*. 2018;125(9):1069–1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319210>.
308. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6):1336–1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624471>.
309. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1120–1138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648419>.
310. Varpela E. On the effect exerted by first-line tuberculosis medicines on the foetus. *Acta Tuberc Pneumol Scand*. 1964;45:53–69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14209270>.

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

(останні зміни внесені 15 лютого 2019 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Бактерії, об'єднані у МАС, повсюдно поширені у навколишньому середовищі (1–6). У період до появи ефективної АРТ *M. avium* була етіологічним агентом дисемінованої МАС-інфекції у 95% людей з ВІЛ із прогресуючою імуносупресією (4, 7, 12). За підрахунками, від 7 до 12% дорослих інфіковані МАС, хоча частота захворювання варіює у різних географічних регіонах (2, 4, 8, 11, 12). Попри наявність епідеміологічного зв'язку, будь-який вплив навколишнього середовища або моделі поведінки значною мірою не пов'язаний з підвищенням ризику розвитку захворювання.

Вважається, що інфікування відбувається при вдиханні або ковтанні внаслідок потрапляння збудника через дихальні шляхи або ШКТ (1, 14). Сумісне проживання або тісні контакти з хворими на мікобактеріоз не підвищує ризик захворювання, передача від людини до людини є малоімовірною.

МАС-захворювання зазвичай розвивається у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup>. Частота розвитку дисемінованого захворювання у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою прогресуючою імуносупресією, які не отримують ефективної АРТ або хіміопрофілактики, становить від 20 до 40% (15, 16). Після впровадження ефективної АРТ загальна частота випадків дисемінованого захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів продовжує знижуватись. На сьогодні частота МАС-захворювання як першої ОІ у пацієнтів, включених до програми допомоги, становить < 2 випадків на 1000 людино-років (17–20). Окрім показника кількості клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, іншими чинниками, асоційованими з підвищеною сприйнятливістю до МАС-інфекції, є високий рівень РНК ВІЛ (> 1000 копій/мл) у плазмі крові, наявність попередніх або супутніх ОІ, знижена лімфопроліферативна імунна відповідь *in vitro* на антигени до *M. avium*, що, можливо, відображає дефекти у наборі Т-клітин (18–20).

### Клінічні прояви

У людей, які живуть з ВІЛ-асоційованою прогресуючою імуносупресією і не отримують АРТ, МАС-захворювання часто має дисемінований характер з ураженням багатьох органів (21–25). Перші симптоми можуть бути мінімальними і передувати виявленню бактеріємії на декілька тижнів. Симптоми включають лихоманку, нічну пітливість, втомлюваність, діарею та біль у животі (8).

До відхилень лабораторних показників, асоційованих з дисемінованою МАС-інфекцією, відносять анемію (часто непропорційну відповідно до очікуваної на даній стадії ВІЛ-інфекції), а також підвищення рівня лужної фосфатази (4, 5, 7–12, 15, 16, 26, 27). Під час фізикального або рентгенологічного обстеження можуть бути виявлені гепатомегалія, спленомегалія або лімфаденопатія (паратрахеальна, заочеревинна, парааортальна або, рідше, периферична). У випадку локалізованої форми захворювання можливі інші місцеві фізикальні зміни або відхилення лабораторних показників.

Локалізовані форми МАС-захворювання найчастіше спостерігають у пацієнтів, які отримують ефективну АРТ і в яких відзначають підвищення показника кількості клітин CD4, що засвідчує покращення функції імунної системи. До локалізованих форм відносять шийний лімфаденіт та мезаденіт, пневмоніт, перикардит, остеомієліт, абсцеси шкіри або м'яких тканин, виразки статевих органів, інфекційні ураження ЦНС. Наявність локалізованих форм захворювання також може бути проявом СВІС. СВІС зазвичай має перебіг системного запального синдрому, за клінічними проявами подібного до активної МАС-інфекції, хоча і за відсутності бактеріємії. Перебіг СВІС на фоні МАС-захворювання подібний до перебігу СВІС або виникнення парадоксальних реакцій на фоні ТБ (28–32).

МАС-асоційований СВІС може протікати як «парадоксальний» варіант у людей з раніше встановленим діагнозом МАС-інфекції або проявлятися як «демаскуючий» СВІС у пацієнтів з субклінічною МАС-інфекцією. Обидва варіанти виникають переважно у людей з прогресуючою імуносупресією, які починають АРТ і мають швидке та значне зниження вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові (32, 33). Ознаки синдрому можуть бути незначними і спонтанно минути або призвести до тяжких стійких проявів, інтенсивність яких знижується при застосуванні системної протизапальної терапії або кортикостероїдів.

### Діагностика

Діагноз дисемінованого МАС-захворювання встановлюють при наявності відповідних клінічних ознак і симптомів за результатами виявлення збудника у зразках крові, біоптату лімфатичних вузлів, кісткового мозку або у зразках інших тканин або рідин організму, в яких зазвичай не виявляють цього збудника (16, 24, 25, 34, 35). Ідентифікацію виду мікобактерій здійснюють за допомогою молекулярних досліджень, методом ПЛР, секвенування всього геному, методом вискоєфективної рідинної хроматографії або з використанням біохімічних тестів.

Додатковими обстеженнями, корисними для отримання допоміжної діагностичної інформації, є визначення кислотостійких бактерій у мазках, проведення бактеріологічного культурального дослідження для виявлення збудника у зразках калу або інших тканин, рентгенологічного обстеження, інших досліджень, спрямованих на виявлення збудника в осередках інфекції.

Проведення планового скринінгу зразків з дихальних шляхів або ШКТ та призначення превентивного лікування при безсимптомній МАС-інфекції **не рекомендовано**.

### Запобігання зараженню

МАС поширений у навколишньому середовищі, харчових продуктах та воді. Обсяг наявних даних є недостатнім для розробки рекомендацій з профілактики інфікування.

### Профілактика захворювання

#### *Показання для первинної профілактики*

Проведення первинної профілактики дисемінованої МАС-інфекції у дорослих і підлітків з ВІЛ, які розпочинають АРТ, **не рекомендовано (АII)**. Доцільність профілактики можна розглянути в осіб з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, в яких на фоні АРТ зберігається вірусемія (резистентність до медикаментозного лікування ВІЛ-інфекції без можливості досягнення вірусологічного контролю), при цьому перед початком лікування слід виключити наявність дисемінованої МАС-інфекції (AI).

Первинну профілактику МАС-інфекції, якщо її було розпочато раніше, у дорослих і підлітків, які продовжують отримувати супресивну схему АРТ, слід припинити. За результатами двох рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень та даними спостережень, у людей з ВІЛ, які отримують АРТ, можна припинити первинну профілактику з мінімальним ризиком подальшого розвитку МАС-захворювання (36–40).

#### *Рекомендована та альтернативна профілактична терапія*

У разі призначення профілактики МАС-інфекції, перевагу слід надавати азитроміцину (45) та кларитроміцину (5, 46) (AI). Комбінація кларитроміцину та рифабутину для хіміопротекції є не більш ефективною, ніж окреме застосування кларитроміцину; використання цієї комбінації частіше призводить до виникнення побічних реакцій, тому її **не слід застосовувати (AI)** (5). Комбінація азитроміцину та рифабутину є більш ефективною порівняно до окремого призначення азитроміцину для профілактики МАС-захворювання (45). Втім, враховуючи більшу вартість комбінації, підвищену частоту



виникнення побічних реакцій, ризик взаємодії лікарських засобів та відсутність підвищення показників виживаності проти застосування азитроміцину окремо, такий режим **не рекомендований (AI)**. Азитроміцин та кларитроміцин при окремому застосуванні забезпечують також захист дихальних шляхів від бактеріальних інфекцій. Якщо пацієнти не переносять ані азитроміцин, ані кларитроміцин, для профілактики МАС-інфекції слід застосовувати рифабутин (**BI**), хоча його використання може бути ускладнене виникненням взаємодії лікарських засобів. Перед початком профілактики слід виключити наявність дисемінованої МАС-інфекції за результатами клінічного обстеження (у деяких випадках до нього включають культуральне дослідження зразків крові для виявлення збудника). Якщо для профілактики МАС-захворювання застосовують рифабутин, необхідно також виключити ТБ, оскільки при отриманні рифабутину пацієнтами з активною формою ТБ існує ризик виникнення резистентності до цього засобу штамів *M. tuberculosis*.

Виявлення МАС у дихальних шляхах або ШКТ може свідчити про дисеміноване МАС-захворювання, втім, відсутні дані щодо ефективності профілактичного призначення кларитроміцину, азитроміцину, рифабутину або інших лікарських засобів при безсимптомному перебігу захворювання. Отже, проведення регулярного культурального дослідження зразків з дихальних шляхів або ШКТ **не рекомендовано**.

### Лікування

Початкове лікування МАС-захворювання полягає у призначенні двох або більше антимікобактеріальних препаратів (АМБП) для запобігання або відтермінування розвитку резистентності (**AI**) (1, 6, 11, 12, 14, 48–56). У терапії першого ряду перевагу слід надавати кларитроміцину (**AI**); було проведено більше досліджень щодо результатів його застосування при лікуванні хворих на СНІД, ніж щодо використання азитроміцину, а певні дані свідчать, що прийом кларитроміцину асоціюється із скорішим зникненням МАС із крові (6, 48, 50, 54, 55, 57). Проте у випадках неможливості застосування кларитроміцину через взаємодію лікарських засобів або непереносимість можна його замінити азитроміцином (**AII**). Проведення перевірки виділеної культури МАС на чутливість до кларитроміцину або азитроміцину рекомендовано в усіх пацієнтів (58, 59).

Другим рекомендованим до застосування препаратом при початковій терапії МАС-інфекції є етамбутол (**AI**). Деякі спеціалісти додають рифабутин в якості третього лікарського засобу (**CI**). За даними одного рандомізованого клінічного дослідження, додавання рифабутину до комбінації кларитроміцину і етамбутолу покращує прогноз виживаності, а результатами ще двох рандомізованих клінічних досліджень доведено, що при такій терапії знижується частота випадків резистентності до лікарських засобів (6, 50) у хворих на СНІД при дисемінованому МАС-захворюванні. Проведення цих досліджень було завершено до впровадження ефективної АРТ. Чи спостерігатимуться подібні результати при отриманні пацієнтами ефективної АРТ, невідомо. У пацієнтів з прогресуючим імунodefіцитом (кількість клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup>), при високих показниках мікобактеріального навантаження (>2 log<sub>10</sub> КУО/мл у крові), за відсутності ефективної АРТ, а також в умовах підвищеного ризику смертності або значної ймовірності розвитку резистентності до лікарських засобів, слід розглянути доцільність додавання третього або четвертого препарату (**CII**). Третім або четвертим препаратом може бути амікацин або стрептоміцин для ін'єкцій (**CIII**) чи фторхінолон, як-от левофлоксацин або моксифлоксацин (**CIII**), обидва засоби мають активність *in vitro* щодо МАС, хоча рандомізовані клінічні дослідження для оцінювання ефективності кожного з них у комбінації із кларитроміцином або азитроміцином чи ефективною АРТ не проводили (58, 60).

### Особливості початку АРТ

У пацієнтів з ВІЛ та дисемінованим МАС-захворюванням, які не отримують ефективну АРТ, після встановлення діагнозу МАС-захворювання АРТ слід починати якомога швидше, бажано одночасно з початком антимікобактеріальної терапії (АМБТ) (**CIII**). Обґрунтуванням

для якнайшвидшого початку АРТ є зниження ризику подальшого розвитку СНІД-асоційованих ОІ та покращення відповіді на АМБТ при прогресуючій імуносупресії (СІІ). Якщо проведення АРТ було розпочато до діагностики захворювання, його слід продовжувати. Схеми лікування слід модифікувати за наявності ризику виникнення взаємодії лікарських засобів між АРВП та АМБП (СІІ). Люди з ВІЛ потребують безперервної АМБТ, якщо на фоні АРТ не досягнуто відновлення функцій імунної системи.

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

Повторний зразок крові для культурального дослідження на МАС слід брати через 4–8 тижнів після початку АМБТ лише у пацієнтів з відсутністю клінічної відповіді на терапію першого ряду. Зниження температури тіла та зменшення кількості мікобактерій у зразках крові або тканин можна очікувати через 2–4 тижні після початку ефективної терапії; пізнішу клінічну відповідь можуть спостерігати у пацієнтів з більш поширеним захворюванням або прогресуючим імунodefіцитом.

Побічними реакціями при прийомі кларитроміцину та азитроміцину є нудота, блювання, біль у животі, спотворення відчуття смаку, підвищення показника печінкових трансаміназ або реакція гіперчутливості. Прийом кларитроміцину в дозі >1 г/добу для лікування дисемінованої МАС-інфекції асоціюється з підвищенням ризику летального наслідку, тому **не слід призначати препарат у таких дозах (АІ) (61)**. Прийом рифабутину пов'язаний з підвищенням ризику виникнення небезпечної для життя взаємодії лікарських засобів при застосуванні із кларитроміцином або іншими препаратами, які інгібують ізоферменти системи цитохрому Р450 (СYP450) ізоензиму (3А4), а також може призводити до зростання ризику виникнення увеїту, артралгії, нейтропенії або інших побічних реакцій (62, 63).

При лікуванні пацієнтів, які приймають ІІ та ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), необхідним є коригування дози рифабутину через ризик виникнення взаємодії лікарських засобів (64, 71). Рифабутин не слід застосовувати з елвітегравіром/кобіцистатом або біктегравіром. Не рекомендовано коригування дози рифабутину або ІІ, окрім елвітегравіру/кобіцистату або біктегравіру (72, 73). При застосуванні ІІ можливим є підвищення концентрації кларитроміцину у сироватці крові, але обсяг наявних даних недостатній для розроблення рекомендацій щодо коригування дози кларитроміцину або ІІ. Через здатність ефавіренцу активувати метаболічне перетворення кларитроміцину можливе зниження концентрації кларитроміцину в сироватці крові при підвищенні концентрації 14-ОН-активного метаболіту кларитроміцину. Хоча клінічну значущість такої взаємодії не визначено, ефективність кларитроміцину у профілактиці МАС-захворювання через таку взаємодію може знизитись. Ізоферменти системи СYP450 не впливають на метаболічне перетворення азитроміцину; азитроміцин можна безпечно застосовувати у комбінації з ІІ та ННІЗТ, оскільки взаємодія лікарських засобів відсутня.

Пацієнтам із розвитком типових для СВІС на фоні АРТ симптомів середнього та важкого ступеня слід призначати нестероїдні протизапальні лікарські засоби (СІІ). Якщо вираженість симптомів СВІС не знижується, слід призначити короткотривалу (4–8 тижнів) терапію із застосуванням системних кортикостероїдів у дозах, еквівалентних 20–40 мг преднізолону для перорального застосування, що, як відомо, є ефективним у зниженні інтенсивності симптомів та ризику смертності (СІІ) (29, 74).

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Невдачу терапії визначають як відсутність клінічної відповіді та наявність мікобактерій у крові через 4–8 тижнів лікування. При виникненні рецидиву захворювання після початкової відповіді рекомендовано проведення повторного тестування на чутливість ізолятів МАС до кларитроміцину або азитроміцину. У більшості пацієнтів, в яких спостерігали невдачу первинної профілактики із застосуванням кларитроміцину або азитроміцину, виявлені ізоляти МАС залишались чутливими до цих препаратів на момент проведення діагностики МАС-інфекції (6, 11, 12, 48, 75, 76).

Оскільки перелік препаратів із доведеною клінічною активністю щодо МАС є обмеженим, нову схему терапії слід розробляти із врахуванням результатів перевірки чутливості. До такої схеми слід включати принаймні два препарати, які пацієнт не отримував раніше і до яких збудник є чутливим. Обирати слід з наступних препаратів: етамбутол, рифабутин, амікацин або фторхінолон (моксифлоксацин чи левофлоксацин), хоча дані щодо показників виживаності або отримання мікробіологічної відповіді при використанні цих препаратів не були переконливими (**СII**) (11, 12, 49–53, 57, 77–81). Дані, отримані під час лікування МАС-захворювання у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, свідчать про доцільність застосування препаратів у формі для ін'єкцій, як-от амікацин або стрептоміцин (**СIII**) (58). Продовження застосування кларитроміцину або азитроміцину, незважаючи на резистентність, зазвичай не рекомендовано через низьку ймовірність отримання додаткової користі і ризик виникнення токсичності. Клофазимін **не слід застосовувати**, оскільки в ході рандомізованих досліджень було продемонстровано відсутність ефективності та підвищення показників смертності (**AI**) (49, 51, 89). Існують окремі свідчення на користь застосування препаратів другого ряду, як-от етіонамід, циклосерін або лінезолід у комбінації з кларитроміцином чи азитроміцином при «терапії порятунку», але результати їхнього застосування саме для лікування цього захворювання належним чином не визначено. Дуже важливою є оптимізація АРТ при проведенні терапії другого ряду або «терапії порятунку» за наявності МАС-інфекції у випадках невдачі початкової терапії чи призначенні пацієнтам із захворюванням, резистентним до АМБП (**AIII**).

Допоміжну терапію із застосуванням імуномодуляторів при МАС-захворюванні належним чином не досліджували, тому обсяг даних для розроблення рекомендацій є недостатнім.

## **Профілактика рецидиву**

### *Показання для вторинної профілактики*

Дорослі та підлітки із дисемінованим МАС-захворюванням за відсутності відновлення функцій імунної системи на фоні АРТ мають отримувати вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) (**AII**) (37, 38).

### *Показання для припинення вторинної профілактики*

Ризик рецидиву МАС-захворювання є низьким у пацієнтів, що отримали курс лікування МАС-інфекції тривалістю  $\geq 12$  місяців, і при цьому в них відсутні симптоми і ознаки МАС, стабільно підвищується кількість клітин CD4 до рівня  $>100$  клітин/мм<sup>3</sup>, а рівень вірусного навантаження ВІЛ залишається невизначальним упродовж  $>6$  місяців від початку АРТ. Рекомендації щодо відміни підтримувальної терапії у таких пацієнтів ґрунтуються на даних досліджень серед людей з ВІЛ та висновках масштабніших спостережень, які свідчать про безпеку припинення вторинної профілактики при інших ОІ (**AI**) (38, 53, 82–86).

Вторинну профілактику слід поновити у пацієнтів, в яких неможливим є застосування повністю супресивної схеми АРТ та досягнення зниження кількості клітин CD4 до рівня  $<100$  клітин/мм<sup>3</sup> (**AII CD4 I**).

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Призначення первинної профілактики МАС-захворювання вагітним жінкам та підліткам **не рекомендовано** (**AIII**). Оскільки отримання кларитроміцину асоціюється з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку, про що свідчать дані моделювання на тваринах, його **не рекомендовано** застосовувати у терапії першого ряду для профілактики або лікування МАС-інфекції під час вагітності (**BIII**). За даними двох досліджень, до кожного з яких було залучено трохи більше 100 жінок, які отримували кларитроміцин під час першого триместру вагітності, не виявлено збільшення частоти виникнення вроджених вад розвитку, хоча в одному з досліджень було відзначено підвищення ризику спонтанних абортів (87, 88). При застосуванні азитроміцину у дослідженнях на тваринах не відзначено вроджених вад розвитку, але досвід його застосування у терапії жінок під час першого триместру вагітності є обмеженим. Азитроміцин рекомендований як засіб первинної профілактики під

час вагітності у жінок, які не отримують ефективної АРТ (ВІІ). У схемах вторинної профілактики (постійної підтримувальної терапії) перевагу слід надавати комбінації азитроміцину і етамбутолу (ВІІІ).

Діагностика та показання до лікування жінок під час вагітності є такими ж, як для не вагітних жінок. Враховуючи дані досліджень на тваринах, наведені вище, перевагу слід надавати азитроміцину, а не кларитроміцину, при призначенні другого засобу у комбінації з етамбутолом для лікування МАС-захворювання (ВІІІ). При застосуванні етамбутолу відзначають нижчий ризик виникнення взаємодії лікарських засобів, що дозволяє розпочати АРТ під час вагітності якомога швидше для зниження ризику перинатальної передачі ВІЛ. Для вагітних жінок, у разі відсутності відповіді на первинну терапію, подальше лікування слід призначати після консультації з інфекціоністом та акушером-гінекологом.

**Рекомендації з профілактики та лікування дисемінованого захворювання, збудником якого є МАС**

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

- Призначення первинної профілактики **не рекомендовано** дорослим та підліткам, які негайно розпочинають АРТ (АІІ).

#### *Показання для початку первинної профілактики*

- Відсутність досягнення повної вірусологічної супресії на фоні АРТ; *або*
- Кількість клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, діагноз дисемінованого МАС-захворювання виключений за результатами клінічного обстеження (або за результатами культурального дослідження зразків крові, проведеного для виявлення мікобактерій) (АІ).

#### *Рекомендовані схеми*

- Азитроміцин в дозі 1200 мг, п/о, один раз на тиждень (АІ); *або*
- Кларитроміцин в дозі 500 мг, п/о, двічі на день (АІ); *або*
- Азитроміцин в дозі 600 мг, п/о, двічі на тиждень (ВІІІ).

#### *Альтернативна схема*

- Рифабутин в дозі 300 мг, п/о, щоденно (ВІ) (може знадобитись коригування дози із врахуванням взаємодії лікарських засобів, див. додаток, таблицю 4).

**Примітка.** Перед призначенням рифабутину слід виключити наявність активної форми ТБ.

#### *Показання для припинення первинної профілактики*

- Початок ефективної АРТ (АІ).

#### *Показання для відновлення первинної профілактики*

- Зниження кількості клітин CD4 до рівня < 50 клітин/мм<sup>3</sup> (тільки якщо на фоні не повністю супресивної АРТ) (АІІІ).

#### **Лікування дисемінованої МАС-інфекції**

#### *Рекомендовані схеми*

- Починати лікування слід із призначення принаймні двох лікарських засобів для запобігання або відтермінування розвитку резистентності (АІ):
  - кларитроміцин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІ) + етамбутол в дозі 15 мг/кг маси тіла, п/о, щоденно (АІ); *або*
  - азитроміцин в дозі 500–600 мг (АІІ) + етамбутол в дозі 15 мг/кг маси тіла, п/о, щоденно (АІ), якщо застосування кларитроміцину неможливе через взаємодію лікарських засобів або непереносимість.

**Примітка.** Рекомендовано проводити перевірку чутливості до кларитроміцину або азитроміцину.

#### Альтернативні схеми

- Слід розглянути доцільність призначення третього або четвертого лікарського засобу пацієнтам з високим титром мікобактерій ( $>2 \log_{10}$  КУО/мл у крові) чи за відсутності ефективної АРТ (СІІІ).

Третім або четвертим засобом можуть бути:

- Рифабутин в дозі 300 мг, п/о, щоденно (СІ) (може знадобитись коригування дози із врахуванням взаємодії лікарських засобів); або
- Фторхінолон (СІІІ), як-от левофлоксацин (в дозі 500 мг, п/о, щоденно) чи моксифлоксацин (в дозі 400 мг, п/о, щоденно); або
- Аміноглікозид (СІІІ), як-от амікацин (в дозі 10–15 мг/кг маси тіла, в/в, щоденно) чи стрептоміцин (в дозі 1 г, в/в або в/м, щоденно).

Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)

- Така саме, як і для лікування захворювання.

Критерії для припинення постійної підтримувальної терапії (АІІ)

- Призначення курсу тривалістю **принаймні** 12 місяців; та
- Відсутність ознак та симптомів МАС-захворювання; та
- Стабільний ( $> 6$  місяців) показник кількості клітин CD4 $>100$  клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ.

Показання для поновлення вторинної профілактики

- Кількість клітин CD4 $<100$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ).

#### Інші рекомендації/коментарі

- При появі симптомів СВІС середнього або важкого ступеня можливе призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів (СІІІ).
- За наявності стійких симптомів СВІС може бути призначений короткотривалий (4–8 тижнів) курс системних кортикостероїдів (у дозах, еквівалентних 20–40 мг преднізолону для перорального застосування) (СІІ).

#### Літературні джерела

1. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(9):557–565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336223>.
2. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604–1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598956>.
3. Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, et al. Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex. *Am J Epidemiol.* 2006;164(1):32–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675537>.
4. Inderlied PCB. Microbiology and minimum inhibitory concentration testing for *Mycobacterium avium* complex prophylaxis. *Am J Med.* 1997;102(5):2–10. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934397000375?showall=true>.
5. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1289–1297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762562>.

6. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1234–1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557969>.
7. Kemper CA, Havlir D, Bartok AE, et al. Transient bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1994;170(2):488–493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035044>.
8. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR, Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis*. 1997;176(1):126–132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207358>.
9. Benson CA, Ellner JJ. *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice. *Clin Infect Dis*. 1993;17(1):7–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8353249>.
10. Havlik JA, Jr., Horsburgh CR, Jr., Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SE, 3rd. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis*. 1992;165(3):577–580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347060>.
11. Benson CA. Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994;18 Suppl 3:S237–242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204776>.
12. Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis*. 1994;18 Suppl 3:S218–222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204773>.
13. Lee MR, Chien JY, Huang YT, et al. Clinical features of patients with bacteraemia caused by *Mycobacterium avium* complex species and antimicrobial susceptibility of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2008-2014. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(1):35–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478210>.
14. Corti M, Palmero D. *Mycobacterium avium* complex infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(3):351–363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18588499>.
15. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis*. 1992;165(6):1082–1085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1349906>.
16. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):285–289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1362634>.
17. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. 2010;24(10):1549–1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>.
18. Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis*. 2016;214(6):862–872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559122>.

19. Collins LF, Clement ME, Stout JE. Incidence, long-term outcomes, and healthcare utilization of patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex from 1992–2015. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):ofx120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28748197>.
20. Jung Y, Song KH, Choe PG, et al. Incidence of disseminated *Mycobacterium avium*-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of *Mycobacterium avium*-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1426–1432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28592210>.
21. Barbaro DJ, Orcutt VL, Coldiron BM. *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* infection limited to the skin and lymph nodes in patients with AIDS. *Rev Infect Dis*. 1989;11(4):625–628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2772468>.
22. Hellyer TJ, Brown IN, Taylor MB, Allen BW, Easmon CS. Gastro-intestinal involvement in *Mycobacterium avium*-*intracellulare* infection of patients with HIV. *J Infect*. 1993;26(1):55–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454889>.
23. Torriani FJ, McCutchan JA, Bozzette SA, Grafe MR, Havlir DV. Autopsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *J Infect Dis*. 1994;170(6):1601–1605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7996004>.
24. Roth RI, Owen RL, Keren DF, Volberding PA. Intestinal infection with *Mycobacterium avium* in acquired immune deficiency syndrome (AIDS): histological and clinical comparison with Whipple's disease. *Dig Dis Sci*. 1985;30(5):497–504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2580679>.
25. Gillin JS, Urmacher C, West R, Shike M. Disseminated *Mycobacterium avium*-*intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease. *Gastroenterology*. 1983;85(5):1187–1191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194041>.
26. Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6(3):266–310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8358707>.
27. Packer SJ, Cesario T, Williams JH, Jr. *Mycobacterium avium* complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med*. 1988;109(5):389–393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3165608>.
28. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, Craib K, Montaner J. Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;20(2):122–128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10048898>.
29. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1483–1497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231262>.
30. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998;351(9098):252–255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457095>.
31. Cabie A, Abel S, Brebion A, Desbois N, Sobesky G. Mycobacterial lymphadenitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(11):812–813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923530>.



32. Smibert OC, Trubiano JA, Cross GB, Hoy JF. Short communication: *Mycobacterium avium* complex infection and immune reconstitution inflammatory syndrome remain a challenge in the era of effective antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(12):1202–1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28791872>.
33. Barber DL, Andrade BB, McBerry C, Sereti I, Sher A. Role of IL-6 in *Mycobacterium avium*-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Immunol*. 2014;192(2):676–682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24337386>.
34. Shanson DC, Dryden MS. Comparison of methods for isolating *Mycobacterium avium-intracellulare* from blood of patients with AIDS. *J Clin Pathol*. 1988;41(6):687–690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3385000>.
35. Hafner R, Inderlied CB, Peterson DM, et al. Correlation of quantitative bone marrow and blood cultures in AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Dis*. 1999;180(2):438–447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395860>.
36. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T-lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*. 2000;182(2):611–615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915098>.
37. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1085–1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10766581>.
38. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med*. 2000;133(7):493–503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015162>.
39. Furrer H, Telenti A, Rossi M, Ledergerber B. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2000;14(10):1409–1412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930156>.
40. Brooks JT, Song R, Hanson DL, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy: observations from a large national cohort in the United States, 1992–2002. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):549–553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028167>.
41. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, et al. Is primary *Mycobacterium avium* complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 cells/ $\mu$ L who are virologically suppressed on cART? *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(6):280–283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833016>.
42. Chene G, Phillips A, Costagliola D, et al. Cohort profile: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):797–797n. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864413>.
43. Lange CG, Woolley IJ, Brodt RH. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection in the era of effective antiretroviral therapy: is prophylaxis still indicated? *Drugs*. 2004;64(7):679–692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15025543>.



44. Sax PE. «Choosing wisely» in HIV medicine – should we stop giving MAC prophylaxis? 2016. Available at: <https://blogs.jwatch.org/hiv-id-observations/index.php/choosing-wisely-in-hiv-medicine-should-we-stop-giving-mac-prophylaxis/2016/03/20/>.
45. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1996;335(6):392–398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676932>.
46. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335(6):384–391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8663871>.
47. Uthman MM, Uthman OA, Yahaya I. Interventions for the prevention of *Mycobacterium avium* complex in adults and children with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD007191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633339>.
48. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):905–911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7978715>.
49. May T, Brel F, Beuscart C, et al. Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to *Mycobacterium avium*. ANRS Trial 033 Curavium Group. Agence Nationale de Recherche sur le Sida. *Clin Infect Dis.* 1997;25(3):621–629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9314450>.
50. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis.* 1999;28(5):1080–1085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452638>.
51. Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. *J Infect Dis.* 1997;176(5):1225–1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9359722>.
52. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):125–133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433575>.
53. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1998;178(5):1446–1449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780266>.
54. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1278–1285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827282>.

55. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1245–1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073759>.
56. Xu HB, Jiang RH, Li L. Treatment outcomes for *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(3):347–358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979729>.
57. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(6):377–383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676931>.
58. 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(4):367–416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17277290>.
59. Gardner EM, Burman WJ, DeGroot MA, Hildred G, Pace NR. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new *Mycobacterium avium* complex isolates recovered from HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):1041–1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142672>.
60. Koh WJ, Hong G, Kim SY, et al. Treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2281–2285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478956>.
61. Food and Drug Administration. Clarithromycin [package insert]. 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/050662s058,050698s038,050775s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050662s058,050698s038,050775s026lbl.pdf)
62. Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. MAC Study Group of the Canadian HIV Trials Network. *N Engl J Med*. 1994;330(6):438–439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284019>.
63. Hafner R, Bethel J, Power M, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(3):631–639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517944>.
64. Hennig S, Svensson EM, Niebecker R, et al. Population pharmacokinetic drug-drug interaction pooled analysis of existing data for rifabutin and HIV PIs. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1330–1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26832753>.
65. Naiker S, Connolly C, Wiesner L, et al. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV-infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25406657>.
66. Kakuda TN, Woodfall B, De Marez T, et al. Pharmacokinetic evaluation of the interaction between etravirine and rifabutin or clarithromycin in HIV-negative, healthy volunteers: results from two Phase 1 studies. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):728–734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155058>.

67. Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(4):229–244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348537>.
68. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2018. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>.
69. Centers for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Available at: [https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb\\_hiv\\_drugs/default.htm](https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/default.htm).
70. Rilpivirine [package insert]. Available at: [https://www.janssenmd.com/pdf/edurant/edurant\\_pi.pdf](https://www.janssenmd.com/pdf/edurant/edurant_pi.pdf).
71. Bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (Biktarvy) [package insert]. Available at: [http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/biktarvy/biktarvy\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/biktarvy/biktarvy_pi.pdf).
72. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):21–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075918>.
73. Brainard DM, Kassahun K, Wenning LA, et al. Lack of a clinically meaningful pharmacokinetic effect of rifabutin on raltegravir: *in vitro/in vivo* correlation. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(6):943–950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852006>.
74. Wormser GP, Horowitz H, Dworkin B. Low-dose dexamethasone as adjunctive therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(9):2215–2217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811052>.
75. Heifets L, Lindholm LP, Libonati J. Radiometric broth macrodilution method for determination of minimal inhibitory concentrations (MIC) with *Mycobacterium avium* complex isolates: proposed guidelines. Presented at: National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine; 1993.
76. Heifets L, Mor N, Vanderkolk J. *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(11):2364–2370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8031351>.
77. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. *N Engl J Med*. 1993;329(12):898–904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395019>.
78. Kemper CA, Meng TC, Nussbaum J, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen: rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):466–472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739237>.
79. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS*. 1997;11(3):311–317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147422>.

80. Chiu J, Nussbaum J, Bozzette S, et al. Treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med.* 1990;113(5):358–361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2382918>.
81. Rodriguez Diaz JC, Lopez M, Ruiz M, Royo G. *In vitro* activity of new fluoroquinolones and linezolid against non-tuberculous mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(6):585–588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791475>.
82. Aberg J, Powderly W. HIV: primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections. *BMJ Clin Evid.* 2010;2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418688>.
83. Green H, Hay P, Dunn DT, McCormack S, Investigators S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2004;5(4):278–283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236617>.
84. Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2002;137(9):734–737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416943>.
85. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1998;339(26):1889–1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862944>.
86. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis.* 2003;187(7):1046–1052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660918>.
87. Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1998;15(9):523–525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890248>.
88. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000;9(7):549–556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338912>.
89. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2017;189(17):E625–E633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461374>.
90. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(12):1241–1248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26513406>.
91. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernandez-Diaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):221e221–228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254249>.
92. Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, et al. Fetal safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3307–3311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650169>.

## Бактеріальні респіраторні захворювання

(останні зміни внесено 7 вересня 2022 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Бактеріальні респіраторні захворювання, зокрема синусит, бронхіт, отит і пневмонія, належать до найпоширеніших інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які спостерігають незалежно від кількості клітин CD4 (1). Окремі дані свідчать, що у пацієнтів цієї популяції бактеріальна пневмонія може мати важчий перебіг. У цьому розділі головну увагу зосереджено на питаннях діагностики, профілактики та лікування бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. До поточної настанови не включено рекомендації з лікування госпітальної пневмонії та пневмонії, пов'язаної зі штучною вентиляцією легень, оскільки обмежені дані свідчать, що дані нозології не відрізняються за мікробіологією, клінічним перебігом, лікуванням або профілактикою у людей з ВІЛ порівняно до неінфікованих ВІЛ осіб з аналогічними супутніми захворюваннями.

Бактеріальна пневмонія є поширеною причиною ВІЛ-асоційованої захворюваності, а рецидивна пневмонія (понад 2 епізоди впродовж одного року) є СНІД-індикаторним захворюванням. Рівень захворюваності на бактеріальну пневмонію є вищим у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у неінфікованих ВІЛ осіб (9–11). Останнім часом частота випадків бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів знизилась завдяки впровадженню комбінованої АРТ (2–7). За даними одного дослідження, частота захворюваності на бактеріальну пневмонію у період до впровадження комбінованої АРТ становила 22,7 випадків на 100 людино-років та знизилась до 9,1 випадків на 100 людино-років у 1997 році і продовжує знижуватися у розвинутих країнах.

Бактеріальна пневмонія може бути першим проявом ВІЛ-інфекції і виникнути на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції незалежно від кількості клітин CD4. Високі показники захворюваності на бактеріальну пневмонію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів обумовлені багатьма факторами, зокрема наявністю якісних дефектів В-клітин, внаслідок чого знижується їх здатність до продукування патоген-специфічних антитіл, зниженням функцій та/або кількості нейтрофілів, порушенням функції альвеолярних макрофагів (12, 13). Зниження кількості клітин CD4, особливо при показнику нижче 100 клітин/мм<sup>3</sup>, продовжує залишатися основним фактором ризику пневмонії. Додатковими факторами, що призводять до підвищення ризику бактеріальної пневмонії, є відсутність або нерегулярний прийом АРТ (14), наявність хронічного вірусного гепатиту, куріння, вживання алкоголю, споживання ін'єкційних наркотичних речовин і призначених опіоїдів, зокрема у високих дозах та опіоїдів з імуносупресивними властивостями (3, 10, 15, 16, 17). Наявність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), злоякісних пухлин, ниркової недостатності та застійної серцевої недостатності також є факторами ризику пневмонії, особливо у популяції людей з ВІЛ похилого віку (18). Також ризик захворювання на негоспітальну пневмонію може підвищуватись через ожиріння (4), що є новою проблемою у людей, які живуть з ВІЛ.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, як і у неінфікованих ВІЛ осіб, найчастішими збудниками негоспітальної бактеріальної пневмонії є *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus* (19–25). При діагностиці негоспітальної бактеріальної пневмонії атипові патогенні бактерії, як-от *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia*, виявляють нечасто (22, 28). За результатами культурального дослідження збудників негоспітальної бактеріальної пневмонії *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* частіше виявляють у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у неінфікованих ВІЛ осіб (23, 37). Пацієнти з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (CD4 ≤ 50 клітин/мм<sup>3</sup>) або нейтропенією чи наявністю захворювання легень в анамнезі (бронхоектатичною хворобою або тяжким ХОЗЛ) мають підвищений ризик інфікування *Pseudomonas aeruginosa*. До інших факторів ризику інфікування слід віднести застосування кортикостероїдів, недостатність харчування, госпіталізацію протягом



останніх 90 днів, проживання у медичному закладі чи будинку престарілих та тривалий гемодіаліз (38). *Staphylococcus aureus* слід розглядати у пацієнтів, які нещодавно перенесли вірусну інфекцію (зокрема грип), вживають наркотичні речовини ін'єкційно або мають тяжку двосторонню некротичну пневмонію в анамнезі. Також факторами ризику розвитку *S. aureus*-асоційованої пневмонії у пацієнтів з ВІЛ є прийом антибіотиків до госпіталізації, наявність супутніх захворювань та недавній контакт з медичним закладом (39).

Інфікування метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* слід розглядати як можливу причину пневмонії через негоспітальні спалахи метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* серед ЧСЧ (40) і високі показники виявлення цього збудника у носовій порожнині ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які були нещодавно ув'язнені та/або госпіталізовані (41, 42).

У пацієнтів з ВІЛ, зокрема інфікованих *S. pneumoniae*, частота випадків бактеріємії, що супроводжує пневмонію, є вищою порівняно до показників серед неінфікованих ВІЛ осіб (45). За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), показники захворюваності на інвазивні пневмококові захворювання, включно із бактеріємією, були значно вищими серед людей з ВІЛ: 173 випадки на 100 000 серед ВІЛ-інфікованих осіб порівняно до 3,8 на 100 000 серед молодих людей віком 18–34 роки і 36,4 на 100 000 серед осіб віком  $\geq 65$  років у загальній популяції (46). Так само, за даними дослідження у Кенії, частота виникнення пневмококової бактеріємії була значно вищою серед ВІЛ-інфікованих осіб (співвідношення ВІЛ-інфікованих до ВІЛ-негативних дорослих – 19,7; 95% ДІ: 12,4–31,1) (47). Після впровадження АРТ і початку застосування пневмококових кон'югованих вакцин як у педіатричній практиці, так і серед людей з ВІЛ ця різниця у показниках бактеріємії між людьми з ВІЛ і без нього знизилася, але повністю її не було усунуто (48–52). За даними одного нещодавно проведеного дослідження інвазивного пневмококового захворювання із наявністю бактеріємії, таку форму захворювання частіше спостерігали у людей з ВІЛ із кількістю клітин CD4 < 500 клітин/мм<sup>3</sup>, але навіть серед осіб з кількістю клітин CD4 > 500 клітин/мм<sup>3</sup> було відзначено вищі показники захворюваності, ніж у загальній популяції (53). Серед факторів ризику, пов'язаних з бактеріємією, слід зазначити відсутність АРТ, низьку кількість клітин CD4 (зокрема < 100 клітин/мм<sup>3</sup>), а також зловживання алкоголем, куріння і наявність супутніх захворювань, зокрема захворювання печінки (49).

Результати деяких досліджень свідчать, що бактеріальна пневмонія пов'язана з підвищеною смертністю ВІЛ-інфікованих пацієнтів (23, 54, 55), проте в інших дослідженнях не було зроблено такого висновку (43, 56–58). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з негоспітальною бактеріальною пневмонією, відповідно до висновків проспективного багатоцентрового дослідження, кількість клітин CD4 клітин на рівні < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, прогресування захворювання за результатами рентгенографічного дослідження та розвиток шоку є незалежними прогностичними факторами підвищення ризику летального наслідку (59). За даними цього ж дослідження, наявність множинних інфільтратів, каверн та плеврального випоту на рентгенограмі, отриманій до початку лікування, є незалежними прогностичними факторами рентгенографічного прогресування захворювання. Проте у пацієнтів, які отримують АРТ, мають контрольовану ВІЛ-вірусемію та високий показник кількості клітин CD4 (> 350 клітин/мм<sup>3</sup>), клінічний перебіг і наслідки пневмонії подібні до таких серед неінфікованих ВІЛ пацієнтів (43).

### **Клінічні прояви**

Клінічні та рентгенологічні ознаки бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в осіб з високою кількістю клітин CD4 і вірусологічною супресією ВІЛ, подібні до таких у неінфікованих ВІЛ пацієнтів (43). У пацієнтів з пневмонією, збудником якої є *S. pneumoniae* або *Haemophilus*, характерним є швидкий розвиток симптомів (3–5 днів), зокрема лихоманки, ознобу, болю у грудях або плевриту, продуктивного кашлю або появи

гнійного мокротиння та задишки (44). Лихоманка, тахікардія та/або гіпотонія можуть бути ознаками сепсису. Тахіпноє та зниження насичення киснем артеріальної крові є ознаками пневмонії середнього–високого ступеня тяжкості, у таких випадках рекомендоване лікування пацієнтів в умовах стаціонару.

У пацієнтів з бактеріальною пневмонією при обстеженні легенів зазвичай виявляють ознаки вогнищевих інфільтратів, як-от егофонія (резонансне посилення звуку при аускультатії) та/або плевральний випіт. На відміну від бактеріальної пневмонії, при ППІ здебільшого відсутні патологічні зміни, а за їхньої наявності – це зазвичай інспіраторні хрипи. Для пацієнтів з бактеріальною пневмонією характерним є підвищення вмісту лейкоцитів. У пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією показник може залишатися у межах норми. Можливе зміщення лейкоцитарної формули вліво.

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

В усіх пацієнтів, хворих на пневмонію, необхідно визначати ступінь тяжкості захворювання та потребу в оксигенотерапії. Належним скринінговим методом вважають неінвазивне визначення насичення киснем артеріальної крові методом пульсової оксиметрії. При виявленні ознак гіпоксемії, отриманих неінвазивними методами, а також за наявності тахіпноє та/або респіраторного дистрес-синдрому, рекомендовано проведення газометрії артеріальної крові. Критерії, розроблені для визначення тяжкості захворювання у неінфікованих ВІЛ пацієнтів, як-от індекс тяжкості пневмонії (шкала PSI) та CURB-65, можна використовувати і для пацієнтів з ВІЛ (для отримання більш детальної інформації див. підрозділ «Лікування»).

### Діагностика

Пацієнтам з клінічними симптомами і ознаками, що свідчать про негоспітальну пневмонію, необхідно зробити рентгенографію грудної клітки у задньо-передній та бічній проекціях; підтвердити наявність пневмонії також можна за допомогою КТ грудної клітки, але використання цього методу у поточній практиці не рекомендовано. Для діагностики пневмонії також може бути використано УЗД легенів. За наявності попередніх рентгенограм, їх слід переглянути для оцінювання нових результатів. Клінічний діагноз бактеріальної пневмонії передбачає наявність видимого інфільтрату на рентгенограмі грудної клітки або виявленого за допомогою іншого методу візуалізації у поєднанні з відповідними клінічними симптомами і ознаками.

Рекомендації з діагностики та лікування негоспітальної пневмонії у неінфікованих ВІЛ пацієнтів можна також використовувати і для ВІЛ-позитивних пацієнтів (67).

Враховуючи підвищену частоту захворюваності на мікобактеріальний ТБ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за наявності ознак пневмонії слід підозрювати також і ТБ. Лікування пацієнтів з клінічними та рентгенологічними ознаками ТБ слід проводити із врахуванням можливості потенційного захворювання на ТБ (тобто з респіраторною ізоляцією при госпіталізації), також потрібно взяти 2–3 зразки мокротиння для визначення вмісту кислотостійких бактерій (включаючи дослідження за методом ПЛР на ТБ; див. розділ «Мікобактеріальний туберкульоз»). Слід розглянути можливість проведення бронхоскопії з бронхоальвеолярним лаважем, особливо якщо диференційний діагноз включає умовно-патогенні мікроорганізми, як-от *Pneumocystis jirovecii*.

Часто диференційна діагностика пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є широкою. Тому діагноз, підтверджений результатами мікробіологічного дослідження, дозволяє обрати лікування, спрямоване проти специфічного збудника, та відмінити терапію із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії та/або емпіричну терапію (наприклад, емпіричну терапію ПП) проти небактеріальних збудників. Мікробіологічне тестування має включати обстеження верхніх дихальних шляхів на SARS-CoV-2, грип у відповідний сезон і, за необхідності, тестування на інші респіраторні інфекції (65).

При підозрі на негоспітальну пневмонію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які мають задовільне самопочуття і не потребують госпіталізації, тестування на визначення збудника не є обов'язковим, особливо за неможливості негайного проведення мікробіологічного дослідження.

Навпаки, у пацієнтів, госпіталізованих з підозрою на негоспітальну пневмонію, зокрема осіб, які не отримують АРТ або мають кількість клітин CD4 < 350 клітин/мм<sup>3</sup> (особливо з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>), до початку лікування або протягом 12–18 годин після початку терапії слід взяти зразки мокротиння для проведення бактеріоскопії із забарвленням за Грамом та два зразки крові для культурального дослідження.

Бактеріоскопію із забарвленням за Грамом і культуральне дослідження мокротиння слід проводити лише за можливості отримання якісних зразків до лікування або у термін не пізніше 12–18 годин від початку прийому антибіотиків із дотриманням відповідних вимог транспортування та обробки зразків. Порівняння результатів культурального дослідження мокротиння та бактеріоскопії забарвлених за Грамом зразків допомагає при ідентифікації результатів посіву. За результатами культурального дослідження мокротиння у людей з ВІЛ виявляють бактеріальну етіологію приблизно у 30–40% випадках за наявності зразків належної якості (55, 69), хоча за результатами деяких досліджень цей показник був нижчим (14, 29). В інтубованих пацієнтів зразок ендотрахеального аспірату слід взяти одразу після інтубації; може знадобитись проведення бронхоскопії.

За можливості, у госпіталізованих пацієнтів рекомендовано провести тестування зразків сечі на антиген *L. pneumophila* та *S. pneumoniae*, особливо в осіб із тяжкою негоспітальною пневмонією. Крім того, слід провести культуральне дослідження виділень з нижніх дихальних шляхів для виявлення бактерій легіонели у селективних середовищах або тестування за методом ампліфікації нуклеїнових кислот у дорослих з тяжкою негоспітальною пневмонією. Тестування на легіонели також слід проводити у людей з ВІЛ із нетяжким перебігом негоспітальної пневмонії за наявності певних епідеміологічних факторів, як-от спалахи легіонельозу або нещодавня подорож до ендемічних регіонів.

За наявності епідеміологічних, клінічних або радіологічних ознак, що свідчать про підозру на специфічні патогени, які можуть змінити стандартні рішення щодо емпіричного лікування, слід проводити мікробіологічне діагностичне тестування.

За можливості, слід провести швидкий назальний тест на метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, особливо за наявності факторів ризику резистентності або в умовах значної поширеності, оскільки результати можуть допомогти у коригуванні емпіричної антибіотикотерапії (68).

Результат культурального дослідження крові з більшою ймовірністю буде позитивним у людей з ВІЛ, ніж у неінфікованих ВІЛ осіб. Пацієнти з ВІЛ, особливо при низькій кількості клітин CD4, мають підвищений ризик інвазивної інфекції *S. pneumoniae*. Враховуючи ризик лікарсько-стійкої *S. pneumoniae* (70, 71), а також *S. aureus* та/або наявності інших резистентних патогенів, проведення культурального дослідження зразків крові рекомендовано для пацієнтів з ВІЛ, які відповідають наведеним вище критеріям, проте не є обов'язковим для осіб, які не відповідають зазначеним критеріям.



Діагностична плевральна пункція рекомендована всім пацієнтам із плевральним випотом, зокрема за наявності підозри щодо супутньої емпієми; терапевтична плевральна пункція необхідна для полегшення стану при респіраторному дистрес-синдромі внаслідок помірного або масивного плевального випоту. Враховуючи підвищений ризик інвазивного пневмококового захворювання у пацієнтів з ВІЛ, слід пильно відстежувати ознаки позалегеневих ускладнень інфекції.

### **Запобігання зараженню**

Не існує ефективних заходів для профілактики інфікування *S. pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*, які мають значний рівень поширеності серед населення. Пацієнти з ВІЛ, як і представники інших груп, мають дотримуватись загальних запобіжних заходів, як-от гігієни рук, етикету кашлю та утримання від тісного контакту з особами із респіраторними інфекціями.

### **Профілактика захворювання**

#### *Пневмококова вакцина*

Дані обсерваційних досліджень застосування пневмококової полісахаридної вакцини (ППВ) у США свідчать про користь вакцинації ВІЛ-інфікованих пацієнтів (49, 72). Було продемонстровано також і зв'язок між вакцинацією та зниженням ризику пневмококової бактеріємії, менінгіту (49, 72) та інших видів пневмонії (73–75). У ході одного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження застосування ППВ, проведеного в Африці, було отримано парадоксальний результат – вакцинація асоціювалась з підвищенням ризику пневмонії (79). При подальшому спостереженні за цією групою пацієнтів було встановлено, що частота випадків пневмонії в осіб після вакцинації справді підвищилась, проте рівень смертності, незалежно від причин, знизився, хоча учасники цього дослідження не отримували АРТ (80).

За даними нещодавно проведеного дослідження (81), в якому оцінювали вплив вакцинації 13-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною (ПКВ13) на частоту випадків пневмонії у дорослих з ВІЛ у період 2008–2018 років, рівень поширеності пневмонії залишався високим, незважаючи на зниження цих показників після впровадження ПКВ13. Серотипи, включені до ПКВ20, але не включені до ПКВ15, призводили до 16,5% випадків захворюваності на пневмонію, що свідчить про можливість зниження частоти захворюваності на пневмонію при використанні кон'югованих пневмококових вакцин вищої валентності.

У 2021 році дві ПКВ, 15-валентну (ПКВ15) і 20-валентну (ПКВ20), було схвалено FDA для застосування у дорослих США (82). ПКВ15 і ПКВ20 було схвалено на основі даних безпечності та імуногенності порівняно з ПКВ13 або 23-валентною ППВ (ППВ23). Дані щодо ефективності цієї вакцини проти пневмококової інфекції у дорослих з ВІЛ-інфекцією на сьогодні відсутні. В одному клінічному випробуванні фази 3 ПКВ15 з подальшим застосуванням ППВ23 через 8 тижнів у людей з ВІЛ було продемонстровано безпечність та імуногенність цього підходу (83). Клінічні дані щодо застосування ПКВ20 у людей з ВІЛ відсутні.

Дані рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження результатів вакцинації із застосуванням 7-валентної ПКВ (ПКВ7) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, проведеного у Малаві, свідчать про 74% ефективність проти інвазивного пневмококового захворювання, збудниками якого є відповідні бактерії; було отримано беззаперечні докази ефективності вакцинації у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (84). Проте учасниками дослідження були люди, які одужали від інвазивного пневмококового захворювання і отримали дві дози ПКВ7 з інтервалом у чотири тижні. Таким чином, висновки не можуть бути застосовані безпосередньо до дорослих з ВІЛ-інфекцією.

Пацієнти з кількістю клітин  $CD4 \geq 200$  клітин/ $mm^3$  мають отримати дозу ППВ23 щонайменше через 8 тижнів (**AI**) (72–75, 85–89). Хоча ВІЛ-інфікованим особам з кількістю клітин  $CD4 < 200$  клітин/ $mm^3$  також можна запропонувати щеплення ППВ23 принаймні через 8 тижнів після отримання ПКВ15 (**СIII**) (наприклад, якщо є проблеми з утриманням під наглядом), але застосування ППВ23 бажано відкласти до підвищення кількості клітин  $CD4$  до рівня  $> 200$  клітин/ $mm^3$  на фоні АРТ (**ВIII**). Клінічні доказові дані на користь застосування ППВ23 в осіб з кількістю клітин  $CD4 < 200$  клітин/ $mm^3$  є найбільш переконливими у пацієнтів з рівнем вірусного навантаження РНК ВІЛ  $< 100\,000$  копій/мл (75, 89); також доказові дані свідчать про користь для осіб, які починає АРТ до вакцинації ППВ (72, 90).

У людей з ВІЛ, які отримали ПКВ13, але не завершили рекомендовану турову вакцинацію ППВ23, можна використовувати одну дозу ПКВ20, якщо ППВ23 недоступна. При застосуванні ПКВ20 пневмококове щеплення вважають завершеним (**СIII**).

### *Вакцина проти грипу*

Вакцинація проти грипу є важливою для профілактики негоспітальної або бактеріальної пневмонії, яка може виникнути як ускладнення від грипу. Під час одного візиту можна проводити вакцинацію проти грипу та пневмококової інфекції. Застосування інактивованої вакцини проти грипу у високих дозах пов'язане зі зниженням рівня захворюваності на грип і кращою імунною відповіддю у неінфікованих ВІЛ дорослих віком  $\geq 65$  років порівняно зі стандартною дозою інактивованої вакцини (91, 92). У ході одного дослідження було виявлено вищі показники імуногенності у людей з ВІЛ віком  $\geq 18$  років, які отримали високу дозу вакцини проти грипу, порівняно до стандартного дозування інактивованої вакцини (93).

Усі люди з ВІЛ-інфекцією під час сезону грипу (**AI**) мають отримати щеплення проти грипу інактивованою вакциною у стандартному дозуванні або рекомбінантною вакциною проти грипу відповідно до сезонних рекомендацій (**AI**). В осіб віком старше 65 років можна застосовувати високі дози інактивованої вакцини проти грипу (**AIII**). У вагітних жінок з ВІЛ можливе застосування інактивованої або рекомбінантної вакцини проти грипу у будь-який термін вагітності (**AI**).

### *Додаткові вакцини*

Серед дорослих з ВІЛ захворюваність на *H. influenzae* типу b є низькою. Таким чином, якщо пацієнт також не має анатомічної або функціональної аспленії, проведення щеплення проти *H. influenzae* типу b у дорослих зазвичай не рекомендовано (**ВIII**) (90).

### *Профілактика та зниження ризику*

Деякі фактори асоціюються із зменшенням ризику бактеріальної пневмонії, зокрема отримання АРТ та проведення профілактики ПП із застосуванням TMP-SMX (55). За даними багатьох досліджень, прийом TMP-SMX для профілактики ПП знижує також і частоту захворюваності на бактеріальні респіраторні інфекції (9, 94, 95). Цей фактор слід враховувати, обираючи препарат для профілактики ПП; проте занадто часте використання цього препарату (не для профілактики ПП або за відсутності інших показань) загрожує виникненням резистентності до TMP-SMX. Отже, TMP-SMX не слід призначати лише для профілактики бактеріальних респіраторних інфекцій (**AIII**). Так само, кларитроміцин або азитроміцин не слід призначати лише для профілактики бактеріальних респіраторних інфекцій (**AIII**).

Зниження абсолютної кількості нейтрофілів (тобто, до рівня  $< 500$  клітин/ $mm^3$ ) пов'язано з підвищенням ризику бактеріальної інфекції, зокрема пневмонії, хоча такий ризик спостерігали передусім в осіб із злоякісними новоутвореннями. Для зниження ризику бактеріальних інфекцій слід спробувати усунути нейтропенію шляхом відміни мієлотоксичних лікарських засобів (**СIII**). Результати досліджень гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору у людей з ВІЛ не підтвердили користь (96, 97).

До факторів, пов'язаних з підвищенням ризику бактеріальної пневмонії, які можна усунути, належать паління цигарок, споживання наркотичних речовин ін'єкційно та вживання алкоголю (9, 74, 98–100). Тому слід заохочувати пацієнтів позбутися цих звичок. Доведено, що припинення паління знижує ризик бактеріальної пневмонії (15).

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина не зареєстрована.*

## Лікування

Головні принципи лікування негоспітальної бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є такими саме, як і у неінфікованих ВІЛ пацієнтів (24). Як зазначено у підрозділі «Діагностика», необхідні зразки слід брати до початку антибіотикотерапії. Втім терапію із застосуванням антибіотиків слід призначати якомога швидше, до отримання результатів діагностичного дослідження.

Емпірична терапія залежить від географічного регіону та поширених у певній місцевості патогенів, тому при виборі лікування слід враховувати показники місцевої резистентності, результати експрес-тестування мазка на метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (якщо його проводили) й індивідуальні фактори ризику пацієнта, включаючи тяжкість імунodefіциту (останній показник кількості клітин CD4, рівень вірусного навантаження) і статус АРТ.

У пацієнтів з ВІЛ слід також враховувати ризик наявності ОІ легенів, як-от ПП, які можуть вплинути на вибір емпіричного лікування. У регіонах зі значною поширеністю ТБ початок емпіричної терапії як бактеріальної пневмонії, так і ТБ може бути доцільним для пацієнтів з вагомою підозрою щодо наявності цих захворювань після проведення діагностичних досліджень. Оскільки фторхінолони для лікування респіраторних захворювань також активні проти *M. tuberculosis*, їх слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з підозрою на ТБ, які одночасно не отримують стандартну АМБТ за схемою з чотирьох препаратів. Таким чином, пацієнти з ТБ, які отримують фторхінолони за відсутності стандартної АМБТ за схемою з чотирьох препаратів, можуть мати початкову, але оманливу реакцію, що призведе до затримки діагностики ТБ та несвоєчасного початку відповідного лікування ТБ із застосуванням декількох лікарських засобів, підвищуючи ризик виникнення резистентності і поширення ТБ.

### *Оцінювання тяжкості захворювання та визначення місця лікування*

Прийняття рішення щодо амбулаторного лікування чи госпіталізації залежить від декількох факторів. На додаток до визначення здатності пацієнтом приймати пероральні препарати і дотримуватись схеми лікування, а також врахування інших чинників (житлові умови, наявність супутніх захворювань тощо), тяжкість захворювання є ключовим фактором у прийнятті рішення щодо місця лікування пневмонії – амбулаторно чи у стаціонарі, зокрема у відділенні інтенсивної терапії. Слід зазначити, що у жодному проспективному рандомізованому клінічному випробуванні не оцінювали ефективність шкали PSI для негоспітальної пневмонії або інші показники тяжкості захворювання (наприклад, критерії тяжкості ATS/IDSA (67) чи оцінювання за шкалою CURB-65 щодо тяжкості пневмонії) для прийняття рішення щодо місця лікування (стаціонарного чи амбулаторного) людей з ВІЛ. Проте шкала PSI, CURB65, критерії тяжкості ATS/IDSA та інші системи оцінювання є корисними для прогнозування смертності у пацієнтів з ВІЛ, хворих на пневмонію, особливо із врахуванням показника кількості клітин CD4 (59, 101, 102).

Невідомо, чи підвищиться ефективність індексів тяжкості завдяки врахуванню особливостей, пов'язаних з ВІЛ. В одному дослідженні для визначення місця лікування було запропоновано враховувати і бали за шкалою PSI, і кількість клітин CD4 (101). У пацієнтів з вищим балом за шкалою PSI показник смертності був підвищений; проте навіть у пацієнтів без підвищеного ризику смертності за шкалою PSI кількість клітин

CD4<200 клітин/мм<sup>3</sup> асоціювалася з підвищеним ризиком летального наслідку (101). Такий висновок став підґрунтям для пропозиції госпіталізувати пацієнтів із пневмонією з кількістю клітин CD4<200 клітин/мм<sup>3</sup> і використовувати шкалу PSI для прийняття рішення у пацієнтів з вищим показником кількості клітин CD4 (103).

Однак, за даними інших досліджень, було відзначено прогностичну цінність використання шкали PSI незалежно від кількості клітин CD4 (104). Крім того, показник кількості клітин CD4 або рівень РНК ВІЛ не пов'язані з короткостроковими результатами (105). Інші системи підрахунку балів у людей з ВІЛ-інфекцією, як-от індекс когортного дослідження старіння ветеранів (VACS), який спочатку було розроблено для прогнозування загальної смертності, також може бути корисним при визначенні необхідності госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та прогнозуванні ризику смертності. У дослідженні пацієнтів старшого віку з ВІЛ і без нього із негоспітальною пневмонією вищий показник індексу VACS був пов'язаний з підвищеним ризиком 30-денної смертності, повторною та тривалішою госпіталізацією (106). Іншим корисним інструментом може бути SWAT-Br, розроблений у Малаві (107). Цей інструмент використовують для визначення чоловічої статі (male [S]ex), м'язової маси (muscle [W]asting), неамбулаторного варіанту лікування (non-[A]mbulatory), температури ([T]emperature) (>38°C або <35°C) та артеріального тиску ([B]lood [p]ressure) (систоличний <100 та/або діастолічний <60). У ретроспективному дослідженні 216 пацієнтів (84% – з ВІЛ) було продемонстровано помірну обмеженість цього методу, тоді як CURB-65 виявився менш точним.

Таким чином, у пацієнтів з ВІЛ при визначенні місця лікування негоспітальної пневмонії можна використовувати підтвержені оцінки клінічного прогнозу у поєднанні з клінічним судженням. Пацієнти з низьким ризиком, за відсутності ускладнюючих факторів та проблем із дотриманням схеми лікування, можуть отримувати лікування амбулаторно. Пацієнти з тяжкою негоспітальною пневмонією, зокрема за наявності шоку або дихальної недостатності, потребують спеціалізованої медичної допомоги, зазвичай із госпіталізацією до відділення інтенсивної терапії. Крім того, критерії ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії за шкалою PSI можуть включати клас ризику III або IV, а за CURB-65 –  $\geq 3$  показники. Пацієнти з  $\geq 3$  критеріями незначного ризику при оцінюванні негоспітальної пневмонії за ATS/IDSA (67) також часто потребують реанімації або спеціалізованої медичної допомоги.

#### *Емпірична антибіотикотерапія залежно від умов лікування та тяжкості захворювання*

Було виявлено обмежену кількість клінічних випробувань, в яких би оцінювали різні режими застосування антибіотиків для лікування негоспітальної пневмонії у людей ВІЛ, і загалом бракує доказів того, що результати лікування антибіотиками у цій популяції відрізняються від показників в осіб без ВІЛ. Таким чином, рекомендації з лікування негоспітальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів загалом узгоджуються з рекомендаціями ATS/IDSA для людей без ВІЛ (67).

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки клінічної настанови, призначення антибактеріальних лікарських засобів здійснюється відповідно до Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», затвердженого наказом МОЗ України від 23.08.2023 №1513.

#### *Амбулаторне лікування*

При наданні амбулаторного лікування ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід призначати бета-лактамі антибіотики для перорального застосування + макроліди для перорального застосування (AI) або фторхінолони для перорального застосування (AI). Рекомендованими бета-лактамі антибіотиками є амоксицилін або амоксицилін-клавуланат у високих дозах; альтернативою є цефподоксим або цефуроксим. Рекомендованими макролідами є азитроміцин або кларитроміцин. Рекомендованими п/о фторхінолонами для лікування респіраторних захворювань є моксифлоксацин або левофлоксацин.

У терапії пацієнтів з алергією на пеніцилін слід застосовувати респіраторні фторхінолони для перорального застосування (моксифлоксацин або левофлоксацин) (АІ).

За наявності у пацієнта протипоказань до застосування макролідів або фторхінолонів альтернативним є призначення доксицикліну (ВІІІ) на додаток до бета-лактаму.

Призначення емпіричної монотерапії із застосуванням макроліду для амбулаторного лікування негоспітальної пневмонії у пацієнтів з ВІЛ зазвичай не рекомендовано з двох причин (ВІІІ). Насамперед, були повідомлення про підвищення рівня резистентності до пневмококів, причому показник резистентності до еритроміцину сягав 30% (108), що могло призвести до неефективності лікування. При виборі схеми лікування слід враховувати місцеві моделі резистентності до лікарських засобів, якщо їх визначено. Крім того, пацієнти, які вже отримують макроліди для профілактики МАС, можуть мати резистентність через тривале застосування, тому їм теж не слід призначати макроліди для емпіричної монотерапії бактеріальної пневмонії. Проте макроліди можна використовувати у складі комбінованої терапії.

Фторхінолони для лікування респіраторних захворювань також активні щодо *M. tuberculosis*. Отже, у пацієнтів, хворих на ТБ, які отримують монотерапію із застосуванням фторхінолонів, можлива початкова парадоксальна відповідь, внаслідок чого існує ризик запізного діагностування і початку належної багатокомпонентної терапії ТБ, а також розвитку лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ) та передачі ТБ. Проте фторхінолони слід застосовувати з обережністю у терапії пацієнтів із підозрою на ТБ, які не отримують стандартне лікування ТБ за чотирикомпонентною схемою. Через поширеність резистентних штамів пневмококів емпіричну монотерапію із застосуванням макролідів **не можна рекомендувати як стандартну (ВІІІ)**. Пацієнтам, які отримують макроліди для профілактики МАС-захворювання, не слід їх призначати для емпіричної монотерапії при бактеріальній пневмонії, проте їх можна застосовувати у комбінованій терапії.

#### *Лікування пацієнтів в умовах стаціонару поза межами відділення інтенсивної терапії*

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які отримують лікування в умовах стаціонару, слід призначати в/в бета-лактамні антибіотики + макроліди (АІ) або в/в респіраторні фторхінолони (АІ). Рекомендованими бета-лактамними антибіотиками є цефтріаксон, цефотаксим та ампіцилін-сульбактам. Рекомендованими макролідами є азитроміцин і кларитроміцин. За наявності у пацієнта протипоказання до застосування макроліду або фторхінолону, альтернативним варіантом є призначення доксицикліну (ВІІІ) на додаток до бета-лактаму. Зміни граничних показників при застосуванні пеніциліну у лікуванні неменінгітного пневмококового захворювання, запропоновані Інститутом клінічних і лабораторних стандартів та FDA, дозволяють в/в застосування пеніциліну в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів із підтвердженою пневмококовою пневмонією (ВІІІ) (112).

При лікуванні пацієнтів з алергією на пеніцилін слід застосовувати в/в респіраторні фторхінолони (моксифлоксацин або левофлоксацин в дозі 750 мг/добу) (АІ).

Враховуючи активність фторхінолонів щодо до *M. tuberculosis*, а також небезпечність їх застосування для монотерапії у хворих на ТБ, як було зазначено вище, фторхінолони слід призначати з обережністю для лікування пацієнтів із підозрою на ТБ, які не отримують стандартну чотирикомпонентну схему АМБТ.

#### *Лікування у відділенні інтенсивної терапії*

У відділеннях інтенсивної терапії пацієнтам не призначають емпіричну монотерапію, навіть із застосуванням фторхінолонів (АІ). За даними одного дослідження, призначення двокомпонентної терапії (бета-лактамні антибіотики + макроліди) сприяло зниженню показників смертності у хворих на пневмококову пневмонію із бактеріємією, зокрема і

у пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії (113). У пацієнтів із тяжкою пневмонією, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, слід застосовувати в/в бета-лактамі антибіотики та/або в/в азитроміцин (AI) або в/в респіраторні фторхінолони (моксифлоксацин чи левофлоксацин в дозі 750 мг/добу) (VIII).

У більшості випадків негоспітальної пневмонії рекомендовано призначення емпіричної терапії. Винятком є підвищена захворюваність на негоспітальну пневмонію, збудником якої є *P. aeruginosa* та *S. aureus* (зокрема метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*). Інфікування обома патогенами можливе лише у специфічних епідеміологічних умовах, і, за наявності чіткої клінічної картини, можливе емпіричне призначення антибіотиків. Діагностичні тести (бактеріоскопія забарвлених за Грамом зразків та культуральне дослідження мокротиння) зазвичай є високорезультативними для цих патогенних мікроорганізмів, при отриманні негативного результату тестування емпіричну терапію можна одразу припинити.

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

За наявності факторів ризику інфікування *Pseudomonas* слід застосовувати антипневмококові бета-лактамі антибіотики + ципрофлоксацин або левофлоксацин (в дозі 750 мг), активні щодо синьогнійної палички (VIII). Рекомендованими бета-лактамі антибіотиками є піперацилін-тазобактам, цефепім, імпінем або меропенем. Альтернативою є антипневмококові бета-лактамі антибіотики + аміноглікозид та азитроміцин, активні щодо синьогнійної палички (VIII), або антипневмококові бета-лактамі антибіотики + аміноглікозид та антипневмококові фторхінолони, активні щодо синьогнійної палички (VIII). При лікуванні пацієнтів з алергією на пеніцилін замість бета-лактамі антибіотиків можливе застосування азтреонаму (VIII).

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

За наявності факторів ризику інфікування *S. aureus*, зокрема штамми метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus*, до антибіотиків слід додавати ванкоміцин або лінезолід (VIII). Хоча така схема не рекомендована для стандартного застосування, за наявності тяжкої некротизуючої пневмонії можливе додавання кліндаміцину (до ванкоміцину, але не до лінезоліду) для мінімізації продукування бактеріальних токсинів (CII).

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

Після ідентифікації збудника пневмонії за допомогою надійних мікробіологічних методів протимікробну терапію слід модифікувати – лікування має бути спрямоване безпосередньо на виявлений мікроорганізм (VIII).

#### *Перехід від внутрішньовенної до пероральної терапії*

У пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які отримують в/в антибіотикотерапію, можливість переведення на пероральну терапію слід розглядати після покращення клінічних показників, якщо пацієнт здатен ковтати і переносити лікарські засоби для перорального застосування, а також за відсутності порушень функцій ШКТ (67). Довшої тривалості в/в фази терапії та загальної антибіотикотерапії часто потребують пацієнти із тяжкою негоспітальною пневмонією або бактеріємією, особливо при інфікуванні *S. pneumoniae* або *S. aureus* та за наявності ускладнень.

#### *Особливості початку АРТ*

У пацієнтів з бактеріальною пневмонією, які ще не отримують АРТ, АРТ слід розпочинати негайно (тобто протягом двох тижнів після початку лікування пневмонії), якщо супутні захворювання не є протипоказаннями до призначення АРТ (AI).

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

Клінічна відповідь на належну протимікробну терапію у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих ВІЛ пацієнтів є подібною (43, 58). Клінічну відповідь (тобто, зменшення проявів лихоманки та зниження інтенсивності симптомів з боку респіраторної системи, покращення стану за результатами медичного огляду і лабораторних досліджень) зазвичай спостерігають через 48–72 години після початку належної протимікробної терапії. Пацієнти з прогресуючою ВІЛ-інфекцією із кількістю клітин CD4 на рівні <math><100</math> клітин/мм<sup>3</sup>, хворі на негоспітальну пневмонію, збудником якої є синьогнійна паличка, потребують тривалішого часу для досягнення клінічної стабільності (тобто понад 7 днів), тоді як на фоні АРТ клінічної стабільності досягають швидше (103, 106). Зазвичай покращення рентгенологічних показників відзначають після стабілізації клінічного стану.

Дані щодо випадків запального СВІС, асоційованого із бактеріальними респіраторними захворюваннями, за умови отримання ВІЛ-інфікованими пацієнтами АРТ, відсутня.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Пацієнти, які не реагують на відповідну протимікробну терапію, мають пройти подальше обстеження для виявлення вторинних ускладнень пневмонії (емпієма, утворення абсцесу, метастатична інфекція), інших інфекційних процесів, наявності резистентного патогену та/або неінфекційних причин легеневої дисфункції (емболія легеневої артерії, ХОЗЛ).

### **Профілактика рецидиву**

ВІЛ-інфіковані пацієнти потребують щеплення пневмококовою вакциною та вакцинації проти грипу. Призначення хіміопротекції із застосуванням антибіотиків для попередження рецидиву бактеріальної респіраторної інфекції не рекомендовано через ризик розвитку резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів та токсичного впливу препаратів (AI). Відмова від куріння знижує ризик захворювання на бактеріальну пневмонію (приблизно на 27%) (124), і пацієнтів, які курять, слід заохочувати кинути палити, за можливості, надаючи відповідний супровід та рекомендації (AI). Подібним чином, пацієнтів із розладами, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин (алкоголю, ін'єкційних або неін'єкційних наркотиків), слід направляти на консультування та отримання відповідних послуг (AI). Проте, ймовірно, найважливішим заходом для профілактики бактеріальної пневмонії (перший епізод або рецидив) є початок і дотримання АРТ, що є корисним навіть для людей із високим показником кількості клітин CD4 на момент початку АРТ (4). Тому в усіх пацієнтів з ВІЛ, хворих на бактеріальну пневмонію, рекомендовано негайно розпочати або поновити АРТ (AI).

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Діагностика бактеріальних інфекцій дихальних шляхів під час вагітності є такою ж, як у невагітних жінок; при проведенні рентгенологічних обстежень слід забезпечити належний захист живота. Лікування бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у вагітних та невагітних жінок є подібним, за певними винятками. Застосування кларитроміцину як макролідного антибіотику першого ряду не рекомендовано через підвищений ризик виникнення вроджених вад розвитку, виявлених у ході досліджень на тваринах. За даними двох досліджень, до кожного з яких було залучено принаймні 100 жінок, які отримували кларитроміцин впродовж першого триместру вагітності, не було виявлено підвищення частоти виникнення специфічних вад розвитку, проте в одному з досліджень було зазначено підвищення ризику спонтанних абортів (125, 126). Застосування азитроміцину у дослідженнях на тваринах не призводило до виникнення вроджених вад розвитку, але досвід його використання у терапії жінок впродовж першого триместру вагітності є обмеженим. За необхідності призначення макролідів під час вагітності рекомендоване застосування азитроміцину (BIII). При застосуванні хінолонів спостерігали ознаки артропатії *in utero* у недоношених тварин. Проте, за результатами досліджень із

застосування хінолонів у терапії вагітних жінок, не було виявлено підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку або патологій опорно-рухового апарату (127, 128). Отже, за наявності показань, хінолони можна застосовувати при тяжких респіраторних інфекціях під час вагітності лише за відсутності безпечнішої альтернативи (СІІ) (129).

Доксициклін не рекомендований до застосування під час вагітності через значний гепатотоксичний вплив і потемніння зубів та кісток у плода. Використання бета-лактамних антибіотиків не пов'язано з тератогенним впливом або підвищенням токсичності під час вагітності. За необхідності можна застосовувати аміноглікозиди. Гіпотетично існує ризик ушкодження нирок або восьмої пари черепно-мозкових нервів плода, але такий ефект не спостерігали у людини, за винятком випадків призначення стрептоміцину (ризик у 10%) та канаміцину (ризик у 2%). Досвід застосування лінезоліду при лікуванні вагітних жінок є обмеженим, але відомо, що застосування препарату не призводить до тератогенного впливу у мишей, щурів та кроликів.

Захворювання на пневмонію під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком передчасних пологів. Після 20-го тижня вагітності слід проводити ретельний моніторинг жінок, хворих на пневмонію, для своєчасного виявлення переймів (ВІІ).

Під час вагітності можливе щеплення пневмококовою вакциною (АІІІ). Хоча безпечність вакцинації впродовж першого триместру не визначали, відсутні повідомлення про несприятливі наслідки у новонароджених, матерям яких було проведено вакцинацію під час вагітності. Також можливе застосування інактивованої вакцини проти грипу впродовж вагітності; проведення вакцинації рекомендовано усім вагітним жінкам під час епідемії грипу (АІ). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів не слід застосовувати живі ослаблені вакцини (АІІІ). Оскільки введення вакцини пов'язано із тимчасовим підвищенням рівня РНК ВІЛ у плазмі крові, щеплення вагітних жінок рекомендовано проводити після початку АРТ для мінімізації ризику перинатальної передачі ВІЛ.

## Рекомендації з профілактики та лікування бактеріальних респіраторних захворювань

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

#### Показання для щеплення пневмококовою вакциною

- Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти незалежно від кількості клітин CD4 (АІ).

#### Рекомендації з вакцинації

- Для всіх людей з ВІЛ без пневмококової вакцинації в анамнезі або з невідомим статусом вакцинації:
  - введення ПКВ15 або ПКВ20 (АІІ); при використанні ПКВ20 пневмококову вакцинацію вважають завершеною;
  - якщо використовують ПКВ15, дозу ППВ23 слід ввести принаймні через 8 тижнів (АІІ)\*; застосування додаткових доз пневмококової вакцини не рекомендовано.
- Люди з ВІЛ, які раніше розпочали або завершили турову вакцинацію проти пневмокока, не потребують повторення турової вакцинації\*\*.
- Люди з ВІЛ, які отримали ПКВ13 і дозу ППВ23 у віці 65 років або старше, не потребують подальшого введення ППВ23; особи, які отримали ППВ23 у віці молодше 65 років, потребують введення додаткових доз ППВ23, як зазначено нижче (ВІІІ):
  - люди з ВІЛ, які отримали ПКВ13 і ППВ23 у віці <65 років, мають отримати другу дозу ППВ23 принаймні через 5 років після першого щеплення; якщо на момент введення другої дози особа досягла віку  $\geq 65$  років, додаткові дози ППВ23 не потрібні;
  - якщо на момент введення другої дози людина не досягла віку 65 років, вона має отримати третю й останню дозу у віці 65 років або пізніше, принаймні через 5 років після другої дози ППВ23.



- Люди з ВІЛ, вакциновані лише ППВ23, можуть отримати ПКВ (ПКВ20 або ПКВ15) через  $\geq 1$  рік після останньої дози ППВ23. Коли ПКВ15 використовують в осіб із щепленням ППВ23 в анамнезі, не потрібно вводити повторну дозу ППВ23 незалежно від вікової групи (**ВІІ**).

#### Примітки.

\*Пацієнти з кількістю клітин CD4  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> мають отримати дозу ППВ23 щонайменше через 8 тижнів (**АІ**). Тоді як людям з ВІЛ із кількістю клітин CD4  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> також можна запропонувати ППВ23 принаймні через 8 тижнів після отримання ПКВ15 (**СІІ**) (зокрема за наявності сумнівів щодо утримання під наглядом), але бажано відкласти щеплення ППВ23 до підвищення кількості клітин CD4 до рівня  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ (**ВІІ**). Клінічні докази на користь застосування ППВ23 в осіб з кількістю клітин CD4  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> є найбільш переконливими у пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ  $< 100\,000$  копій/мл; доказові дані також свідчать про переваги початку АРТ до проведення вакцинації ППВ.

\*\*Люди з ВІЛ, які отримали ПКВ13, але не завершили рекомендовану турову вакцинацію ППВ23, можуть використати одну дозу ПКВ20, якщо ППВ23 недоступна. При використанні ПКВ20 пневмококову вакцинацію вважають завершеною (**СІІ**).

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

#### Показання для щеплення проти грипу

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

#### Рекомендації з вакцинації

- Для дорослих осіб віком  $\geq 65$  років рекомендовано застосування високої дози інактивованої вакцини проти грипу (Fluzone® High-Dose) або ад'ювантної інактивованої вакцини проти грипу (FLUAD®) замість стандартної дози неад'ювантої вакцини (**АІІ**).
- Люди віком  $\geq 18$  років також можуть використовувати рекомбінантну вакцину проти грипу (Flublok® Quadrivalent).
- Для людей з алергією на яйця рекомендовано застосування інактивованої або рекомбінантної вакцини проти грипу відповідно до віку (якщо алергічна реакція має тяжчі прояви, ніж кропив'янка, щеплення слід проводити у медичному закладі з можливістю лікування тяжкої алергічної реакції).
- У вагітних жінок з ВІЛ застосування інактивованої або рекомбінантної вакцини проти грипу можливе у будь-який термін вагітності (**АІ**).
- Вакцини проти грипу є чотиривалентними, їх склад змінюється від сезону до сезону.

**Примітка.** Застосування живих ослаблених вакцин проти грипу **протипоказано** у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (**АІІІ**).

### Лікування негоспітальної бактеріальної пневмонії

**Примітка.** У пацієнтів з клінічними та рентгенологічними ознаками бактеріальної пневмонії якнайшвидше слід розпочинати емпіричну протимікробну терапію. Рекомендації щодо емпіричної терапії наведено нижче. Схему лікування слід модифікувати після отримання результатів мікробіологічних досліджень та перевірки чутливості збудника до лікарських засобів.

#### Емпірична амбулаторна терапія (із застосуванням пероральних лікарських засобів)

##### Рекомендовані схеми

- Бета-лактамі антибіотики + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин (**АІ**)):
  - рекомендовані бета-лактамі антибіотики: амоксицилін у високих дозах або амоксицилін/клавуланат;
  - альтернативні бета-лактамі антибіотики: цефподоксим або цефуроксим.
- Фторхінолон<sup>а</sup> (**АІ**), зокрема для пацієнтів з алергією на пеніцилін:
  - левофлоксацин<sup>а</sup> в дозі 750 мг, п/о, один раз на добу (**АІ**); або
  - моксифлоксацин<sup>а</sup> в дозі 400 мг, п/о, один раз на добу (**АІ**).

#### *Альтернативна схема*

- Бета-лактамі антибіотики + доксициклін (**ВІІІ**).

#### *Тривалість терапії*

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

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

##### *Рекомендовані схеми*

- Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) (**АІ**):
  - рекомендовані бета-лактамі антибіотики: цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам.
- Фторхінолон<sup>а</sup> для в/в застосування (**АІ**), зокрема для пацієнтів з алергією на пеніцилін:
  - левофлоксацин<sup>а</sup> в дозі 750 мг, в/в, один раз на добу (**АІ**); або
  - моксифлоксацин<sup>а</sup> в дозі 400 мг, в/в, один раз на добу (**АІ**).

##### *Альтернативні схеми*

- Бета-лактамі антибіотики для в/в застосування + доксициклін (**ВІІІ**).
- При підтвердженні пневмококової пневмонії можливе в/в введення пеніциліну (**ВІІІ**).

#### ***Емпірична терапія у відділенні інтенсивної терапії***

##### *Рекомендовані схеми*

- Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + азитроміцин (**АІ**); або
- Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + левофлоксацин<sup>а</sup> в дозі 750 мг, в/в, один раз на добу або моксифлоксацин<sup>а</sup> в дозі 400 мг, в/в, один раз на добу (**АІ**):
  - рекомендовані бета-лактамі антибіотики: цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам.

##### *Альтернативна схема (для пацієнтів із алергією на пеніцилін)*

- Азтреонам (в/в) + респіраторні фторхінолони для в/в введення (моксифлоксацин<sup>а</sup> в дозі 400 мг/добу або левофлоксацин<sup>а</sup> в дозі 750 мг/добу) (**ВІІІ**).

#### ***Емпірична терапія для пацієнтів із ризиком пневмонії, збудником якої є синьогнійна паличка***

##### *Рекомендована схема*

- Антипневмококові бета-лактамі антибіотики, активні щодо синьогнійної палички, + ципрофлоксацин (в дозі 400 мг, в/в, з інтервалом 8–12 годин) або левофлоксацин (в дозі 750 мг/добу, в/в) (**АІ**):
  - рекомендовані бета-лактамі антибіотики: піперацилін-тазобактам, цефепім, імipенем або меропенем.

##### *Альтернативні схеми*

- Антипневмококові бета-лактамі антибіотики, активні щодо синьогнійної палички, + аміноглікозид (в/в) + азитроміцин (в/в) (**ВІІ**); або
- Антипневмококові бета-лактамі антибіотики, активні щодо синьогнійної палички, + аміноглікозид (в/в) + антипневмококові фторхінолони (моксифлоксацин в дозі 400 мг/добу або левофлоксацин в дозі 750 мг/добу) (**ВІІ**).

##### *Для пацієнтів з алергією на пеніцилін*

- Рекомендовано замінити бета-лактамі антибіотики на азтреонам (**ВІІ**).

### **Емпірична терапія для пацієнтів з ризиком пневмонії, збудником якої є метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus***

#### **Рекомендовані схеми**

- Ванкоміцин (в/в) або лінезолід (в/в або п/о) слід додати до базової схеми (АІІ).
- Хоча така схема не рекомендована для стандартного застосування, за наявності тяжкої некротизуючої пневмонії можливе додавання кліндаміцину або ванкоміцину (але не лінезоліду) для мінімізації продукування бактеріальних токсинів (СІІ).

**Примітка.** \*Респіраторні фторхінолони, як-от левофлоксацин або моксифлоксацин, є активними також щодо *Mycobacterium tuberculosis*. За наявності у пацієнта недиагностованого ТБ застосування фторхінолонів може призвести до парадоксальної відповіді на лікування, запізнює діагностування ТБ та підвищення ризику резистентності до лікарських засобів. Препарати цієї групи слід застосовувати з обережністю за наявності підозри на ТБ у пацієнтів, які не отримують стандартне лікування ТБ за чотирикомпонентною схемою.

#### **Інші рекомендації**

- Призначення макролідів для емпіричної монотерапії зазвичай не рекомендовано через підвищення резистентності пневмококів (до 30%) (ВІІІ), а пацієнти, які отримують макроліди для профілактики МАС-захворювання, можуть набути резистентність через постійне їх застосування.
- Фторхінолони слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з підозрою на ТБ, які одночасно не отримують стандартну АМБТ за чотирикомпонентною схемою (ВІІІ).
- Після ідентифікації збудника належними мікробіологічними методами слід модифікувати антибіотикотерапію, лікування має бути спрямоване на знищення патогену (ВІІІ).
- Переведення пацієнтів з антибіотиків для в/в введення на антибіотики для п/о застосування можливе після клінічного покращення та можливості прийому пацієнтом лікарських засобів для п/о застосування (ВІІІ).
- Призначення хіміопрфілактики із застосуванням антибіотиків зазвичай не рекомендовано через ризик розвитку резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів та токсичного впливу препаратів (АІ).

#### **Літературні джерела**

1. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):72–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9001292>.
2. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440326>.
3. Mussini C, Galli L, Lepri AC, et al. Incidence, timing, and determinants of bacterial pneumonia among HIV-infected patients: data from the ICONA Foundation cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(3):339–345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591636>.
4. O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per  $\mu$ L: secondary outcome results from a randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2017;4(3):e105–e112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063815>.

5. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992–1997. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1999;48(2):1–22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412613>.
6. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):64–67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903221>.
7. Serraino D, Puro V, Boumis E, et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993–2000. *AIDS.* 2003;17(14):2109–2116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14502014>.
8. Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis.* 2016;214(6):862–872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559122>.
9. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(13):845–851. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7651475>.
10. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, et al. Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995–2007: a Danish population-based, nationwide cohort study. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):1345–1353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18834317>.
11. Aston SJ, Ho A, Jary H, et al. Aetiology and risk factors for mortality in an adult community-acquired pneumonia cohort in Malawi. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):359–369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625278>.
12. Jambo KC, Banda DH, Kankwatira AM, et al. Small alveolar macrophages are infected preferentially by HIV and exhibit impaired phagocytic function. *Mucosal Immunol.* 2014;7(5):1116–1126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472847>.
13. Charles TP, Shellito JE. Human immunodeficiency virus infection and host defense in the lungs. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(2):147–156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26974294>.
14. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):630–636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617640>.
15. Benard A, Mercie P, Alioum A, et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2007. *PLoS One.* 2010;5(1):e8896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126646>.
16. Lamas CC, Coelho LE, Grinsztejn BJ, Veloso VG. Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. *Infection.* 2017;45(6):801–809. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28660356>.
17. Edelman EJ, Gordon KS, Crothers K, et al. Association of prescribed opioids with increased risk of community-acquired pneumonia among patients with and without HIV. *JAMA Intern Med.* 2019;179(3):297–304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30615036>.
18. Attia EF, McGinnis KA, Feemster LC, et al. Association of COPD with risk for pulmonary infections requiring hospitalization in HIV-infected veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(3):280–288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181820>.

19. Polsky B, Gold JW, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):38–41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3484420>.
20. Burack JH, Hahn JA, Saint-Maurice D, Jacobson MA. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Implications for rational empiric antibiotic therapy. *Arch Intern Med.* 1994;154(22):2589–2596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979856>.
21. Miller RF, Foley NM, Kessel D, Jeffrey AA. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax.* 1994;49(4):367–368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8202910>.
22. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(4 Pt 1):1309–1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7551387>.
23. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest.* 2000;117(4):1017–1022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767233>.
24. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis.* 2001;184(3):268–277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443551>.
25. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS.* 2002;16(1):85–95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11741166>.
26. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest.* 2010;138(1):130–136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173050>.
27. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394–403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232677>.
28. Tarp B, Jensen JS, Ostergaard L, Andersen PL. Search for agents causing atypical pneumonia in HIV-positive patients by inhibitor-controlled PCR assays. *Eur Respir J.* 1999;13(1):175–179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836344>.
29. Figueiredo-Mello C, Naucler P, Negra MD, Levin AS. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121925>.
30. Maartens G, Griesel R, Dube F, Nicol M, Mendelson M. Etiology of pulmonary infections in human immunodeficiency virus-infected inpatients using sputum multiplex real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 2020;70(6):1147–1152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31286137>.
31. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(1):22–29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29197154>.

32. Kenmoe S, Bigna JJ, Fatawou Modiyingi A, et al. Case fatality rate and viral aetiologies of acute respiratory tract infections in HIV positive and negative people in Africa: the VARIAFRICA-HIV systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2019;117:96–102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31272038>.
33. Collins JP, Campbell AP, Openo K, et al. Outcomes of immunocompromised adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis.* 2020;70(10):2121–2130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31298691>.
34. Mellor MM, Bast AC, Jones NR, et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. *AIDS.* 2021;35(4):F1–F10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33587448>.
35. Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, Yombi JC. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther.* 2022;19(1):3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35031068>.
36. Dong Y, Li Z, Ding S, et al. HIV infection and risk of COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(26):e26573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34190201>.
37. Levine SJ, White DA, Fels AO. The incidence and significance of *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(1):89–93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297190>.
38. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2205–2210. Available at: [http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/5723/loi80120\\_2205\\_2210.pdf](http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/5723/loi80120_2205_2210.pdf).
39. Everett CK, Subramanian A, Jarisberg LG, Fei M, Huang L. Characteristics of drug-susceptible and drug-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in patients with HIV. *Epidemiology (Sunnyvale).* 2013;3(1):122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25346868>.
40. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann Intern Med.* 2008;148(4):249–257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283202>.
41. Popovich KJ, Hota B, Aroutcheva A, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization burden in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2013;56(8):1067–1074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325428>.
42. Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Rich JD, Mylonakis E. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):1302–1311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031291>.
43. Cilloniz C, Torres A, Manzardo C, et al. Community-acquired pneumococcal pneumonia in virologically suppressed HIV-infected adult patients: a matched case-control study. *Chest.* 2017;152(2):295–303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28302496>.
44. 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(8):885–893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631142>.



45. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43(6):729–738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424683>.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(40):816–819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051612>.
47. Feikin DR, Jagero G, Aura B, et al. High rate of pneumococcal bacteremia in a prospective cohort of older children and adults in an area of high HIV prevalence in rural western Kenya. *BMC Infect Dis*. 2010;10:186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573224>.
48. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995–2000. *J Infect Dis*. 2005;191(12):2038–2045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897989>.
49. Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1533–1540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009870>.
50. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med*. 2006;144(1):1–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389249>.
51. Cohen AL, Harrison LH, Farley MM, et al. Prevention of invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults in the era of childhood pneumococcal immunization. *AIDS*. 2010;24(14):2253–2262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671543>.
52. Burgos J, Penaranda M, Payeras A, et al. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults: clinical changes after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(1):31–38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156821>.
53. Garcia Garrido HM, Mak AMR, Wit F, et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease and community-acquired pneumonia in human immunodeficiency virus-infected individuals in a high-income setting. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):41–50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31634398>.
54. Osmond DH, Chin DP, Glassroth J, et al. Impact of bacterial pneumonia and *Pneumocystis carinii* pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. Pulmonary Complications of HIV Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):536–543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530443>.
55. Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):90–98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758423>.
56. Malinis M, Myers J, Bordon J, et al. Clinical outcomes of HIV-infected patients hospitalized with bacterial community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2010;14(1):e22–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586789>.
57. Sanders KM, Marras TK, Chan CK. Pneumonia severity index in the immunocompromised. *Can Respir J*. 2006;13(2):89–93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550266>.

58. Christensen D, Feldman C, Rossi P, et al. HIV infection does not influence clinical outcomes in hospitalized patients with bacterial community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):554–556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028168>.
59. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2063–2068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112115>.
60. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, et al. Mortality after hospitalization for pneumonia among individuals with HIV, 1995–2008: a Danish cohort study. *PLoS One*. 2009;4(9):e7022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750011>.
61. Zifodya JS, Duncan MS, So-Armah KA, et al. Community-acquired pneumonia and risk of cardiovascular events in people living with HIV. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e017645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33222591>.
62. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, et al. Immunodeficiency, AIDS-related pneumonia, and risk of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS*. 2017;31(7):989–993. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28252529>.
63. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(2):e67–e73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916584>.
64. Morris AM, Huang L, Bacchetti P, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):612–616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10934095>.
65. Evans SE, Jennerich AL, Azar MM, et al. Nucleic acid-based testing for noninfluenza viral pathogens in adults with suspected community-acquired pneumonia. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(9):1070–1087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33929301>.
66. Nyamande K, Laloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, Mycobacterium tuberculosis and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(5):510–515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704032>.
67. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–e67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31573350>.
68. Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, Timbrook TT. The clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: a diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship implications. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):1–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340593>.
69. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(5):362–367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072920>.
70. Jordano Q, Falco V, Almirante B, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1623–1628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156452>.



71. Hamel MJ, Greene C, Chiller T, et al. Does cotrimoxazole prophylaxis for the prevention of HIV-associated opportunistic infections select for resistant pathogens in Kenyan adults? *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(3):320–330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784222>.
72. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine.* 2004;22(15–16):2006–2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121313>.
73. Guerrero M, Kruger S, Saitoh A, et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS.* 1999;13(14):1971–1975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10513657>.
74. Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1093–1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444830>.
75. Teshale EH, Hanson D, Flannery B, et al. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998–2003. *Vaccine.* 2008;26(46):5830–5834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786586>.
76. Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990–2003. *AIDS.* 2006;20(3):437–444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439878>.
77. Veras MA, Enanoria WT, Castilho EA, Reingold AL. Effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected persons in Brazil: a case control study. *BMC Infect Dis.* 2007;7:119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956620>.
78. Marcus JL, Baxter R, Leyden WA, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-infected and HIV-uninfected adults in a large integrated healthcare system. *AIDS Patient Care STDS.* 2016;30(10):463–470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749111>.
79. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9221):2106–2111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10902624>.
80. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS.* 2004;18(8):1210–1213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166540>.
81. Kobayashi M, Matanock A, Xing W, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease among adults with HIV – United States, 2008–2018. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;90(1):6–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35384920>.
82. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):109–117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35085226>.
83. Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS.* 2022;36(3):373–382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34750291>.

84. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):812–822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200385>.
85. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007–September 2008. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):725–729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947396>.
86. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1996;173(4):857–862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8603963>.
87. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med*. 2000;160(17):2633–2638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999977>.
88. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis*. 2001;183(9):1409–1412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294675>.
89. Penaranda M, Falco V, Payeras A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):e82–87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806042>.
90. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421306>.
91. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635–645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119609>.
92. Grohskopf LA. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.) United States. Advisory Committee on Immunization Practices. Influenza Division. Influenza vaccines for older adults: GRADE summary. Presented at: ACIP meeting Influenza; 2022. Atlanta, GA. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/114834>.
93. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM, et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(1):19–26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23277897>.
94. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d’Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet*. 1999;353(9163):1463–1468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232311>.
95. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1842–1848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1448121>.
96. Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. *AIDS*. 2000;14(4):387–395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770541>.

97. Keiser P, Rademacher S, Smith JW, Skiest D, Vadde V. Granulocyte colony-stimulating factor use is associated with decreased bacteremia and increased survival in neutropenic HIV-infected patients. *Am J Med.* 1998;104(1):48–55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9528719>.
98. Crothers K, Griffith TA, McGinnis KA, et al. The impact of cigarette smoking on mortality, quality of life, and comorbid illness among HIV-positive veterans. *J Gen Intern Med.* 2005;20(12):1142–1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16423106>.
99. Navin TR, Rimland D, Lennox JL, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 2000;181(1):158–164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608762>.
100. Justice AC, Lasky E, McGinnis KA, et al. Medical disease and alcohol use among veterans with human immunodeficiency infection: a comparison of disease measurement strategies. *Med Care.* 2006;44(8 Suppl 2):S52–60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849969>.
101. Curran A, Falco V, Crespo M, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med.* 2008;9(8):609–615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557951>.
102. Almeida A, Almeida AR, Castelo Branco S, Vesza Z, Pereira R. CURB-65 and other markers of illness severity in community-acquired pneumonia among HIV-positive patients. *Int J STD AIDS.* 2016;27(11):998–1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394997>.
103. Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(3):201–207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154625>.
104. Chew KW, Yen IH, Li JZ, Winston LG. Predictors of pneumonia severity in HIV-infected adults admitted to an Urban public hospital. *AIDS Patient Care STDS.* 2011;25(5):273–277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488749>.
105. Bordon J, Kapoor R, Martinez C, et al. CD4+ cell counts and HIV-RNA levels do not predict outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized HIV-infected patients. *Int J Infect Dis.* 2011;15(12):e822–827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885316>.
106. Barakat LA, Juthani-Mehta M, Allore H, et al. Comparing clinical outcomes in HIV-infected and uninfected older men hospitalized with community-acquired pneumonia. *HIV Med.* 2015;16(7):421–430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959543>.
107. Buss IM, Birkhamshaw E, Innes MA, Magadoro I, Waitt PI, Rylance J. Validating a novel index (SWAT-Bp) to predict mortality risk of community-acquired pneumonia in Malawi. *Malawi Med J.* 2018;30(4):230–235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31798800>.
108. Centers for Disease Control and Prevention. *Streptococcus pneumoniae*, 2019. 2019. Available at: [https://www.cdc.gov/abcs/downloads/SPN\\_Surveillance\\_Report\\_2019.pdf](https://www.cdc.gov/abcs/downloads/SPN_Surveillance_Report_2019.pdf).
109. Garin N, Genne D, Carballo S, et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1894–1901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286173>.

110. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1312–1323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830421>.
111. Figueiredo-Mello C, Naucler P, Negra MD, Levin AS. Ceftriaxone versus ceftriaxone plus a macrolide for community-acquired pneumonia in hospitalized patients with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):146–151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648859>.
112. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):1596–1600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400744>.
113. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):440–444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184200>.
114. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420–432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158175>.
115. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Falagas ME. Fluoroquinolones or macrolides in combination with beta-lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):234–241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27965070>.
116. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):519–528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258555>.
117. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917856>.
118. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
119. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677–686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688779>.
120. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063–e1143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34605781>.
121. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52(1):31–40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148517>.
122. File TM, Jr., Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1395–1405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067350>.

123. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS*. 2012;26(6):721–730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233655>.
124. De P, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV. *BMC Med*. 2013;11:15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23339513>.
125. Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1998;15(9):523–525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890248>.
126. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2000;9(7):549–556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338912>.
127. Schaefer C, Amoura-Elfant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;69(2):83–89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902438>.
128. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6):1336–1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624471>.
129. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1120–1138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648419>.
130. McCormack WM, Rosner B, Lee YH, Munoz A, Charles D, Kass EH. Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol*. 1987;69(2):202–207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543767>.
131. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1052–1062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598097>.
132. Reyes MP, Ostrea EM, Jr., Cabinian AE, Schmitt C, Rintelmann W. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(4):977–981. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2801848>.
133. Weinberg A, Muresan P, Laimon L, et al. Safety, immunogenicity, and transplacental antibody transport of conjugated and polysaccharide pneumococcal vaccines administered to pregnant women with HIV: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2021;8(7):e408–e419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33915104>.
134. Duarte G, Muresan P, Ward S, et al. Immunogenicity of conjugated and polysaccharide pneumococcal vaccines administered during pregnancy or postpartum to women with HIV. *J Infect Dis*. 2022;225(6):1021–1031. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34791324>.



## Бактеріальні кишкові інфекції

(останні зміни внесено 12 квітня 2022 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Частота виникнення кишкових інфекцій, збудниками яких є грамнегативні бактерії, у ВІЛ-інфікованих дорослих перевищує принаймні у 10 разів показники серед загальної популяції, проте є нижчою серед пацієнтів, які отримують АРТ (1–7). Ризик бактеріальної діареї варіює залежно від кількості клітин CD4 – він є найбільшим у хворих на СНІД та/або осіб з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (5). Кишковими бактеріями, які найчастіше висівають у ВІЛ-інфікованих дорослих у США, є *Salmonella* (зокрема серотипи *Salmonella enterica Typhimurium* та *Enteritidis*), *Shigella* і *Campylobacter*. Збудник діареї *Escherichia coli*, зокрема ентероагрегантна *E. coli*, може призводити до підвищення тяжкості діареї (8), проте його вплив визначено недостатньо через необхідність проведення діагностики у високоспеціалізованій лабораторії. Інфекції, асоційовані із *Clostridium difficile* (КДІ), часто спостерігають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хоча невідомо, чи пов'язаний імунодефіцит із зростанням ризику захворювання, порівняно із традиційними факторами ризику, як-от перебування у лікарняному закладі або отримання антибіотиків. Зростання частоти негоспітальних випадків КДІ у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, які попередньо не отримували антибіотики та не перебували у лікарняному закладі, свідчить про необхідність врахування спеціалістом можливої наявності КДІ при діагностиці позалікарняної діареї. Дані щодо ураження *Helicobacter pylori* ВІЛ-інфікованих пацієнтів є обмеженими, проте, за наявною інформацією, не відзначено зростання ризику для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Інші інфекції, які можуть бути причиною виникнення діареї, як-от МАС та цитомегаловірус, розглянуто в окремих розділах цієї настанови.

Як і у випадку виникнення бактеріальних кишкових інфекцій у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, ймовірним джерелом більшості кишкових інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є споживання контамінованої їжі або води (3). Сексуальна активність із можливістю прямого або непрямого фекально-орального контакту також збільшує ризик інфікування, зокрема такими збудниками, як *Shigella* (9) та *Campylobacter* (10). Пов'язані із ВІЛ зміни імунних функцій слизових оболонок кишківника або цілісності стінок кишківника, а також прийом засобів для зниження кислотності, також можуть сприяти розвитку кишкових бактеріальних інфекцій.

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

### Клінічні прояви

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

- гастроентерит, який не потребує лікування;
- діарейний синдром важкого ступеня або більшої тривалості, можливо, у поєднанні з лихоманкою, наявністю крові у випорожненнях та схудненням;
- бактеріємія, пов'язана з позакишковим ураженням, що може супроводжуватись наявністю супутнього або попереднього шлунково-кишкового захворювання (11–14).

Тяжка позалікарняна діарея визначається як  $\geq 6$  рідких випорожнень (рідкі випорожнення визначаються як такі, що приймають форму посудини) на добу, що можуть супроводжуватися іншими ознаками захворювання, як-от наявність крові у випорожненнях, ортостатичної гіпотонії або лихоманки. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів ризик важкого перебігу тяжкої форми захворювання підвищується із прогресуванням імунодефіциту (1, 3, 4, 15). Документально підтверджено випадки рецидивів захворювання, збудником якого є *Salmonella* або інші грамнегативні кишкові патогенні бактерії, навіть після проведення належного лікування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (16–18).

## Діагностика

При обстеженні пацієнтів з діарейним синдромом слід враховувати повний анамнез інфікування (*див.* нижче), провести оцінювання отримуваних лікарських засобів через можливість виникнення діареї як побічної реакції на деякі АРВП та антибіотики, визначити кількісні характеристики захворювання (частота випорожнень, їх об'єм, тривалість діареї та наявність крові у випорожненнях), а також визначити супутні ознаки і симптоми, наприклад, тривалість лихоманки. Фізикальний огляд має включати вимірювання температури тіла та оцінювання зневоднення і нутритивного статусу.

Діагноз кишкової інфекції, збудником якої є грамнегативні бактерії, визначається за результатами посіву калу та крові або за результатами молекулярних методів дослідження калу (тобто культурально-незалежних діагностичних тестів). Хоча молекулярні методи дослідження калу дозволяють швидко діагностувати кишкові інфекції, посіви калу необхідні для проведення фенотипового тестування на чутливість до антибіотиків для виділених кишкових патогенів. Таким чином, CDC рекомендовано проводити рефлекторні посіви калу та тестування на антибіотикочутливість для зразків з позитивними результатами культурально-незалежних діагностичних тестів, враховуючи підвищення рівня резистентності кишкових бактерій, виявлене при кишкових бактеріальних *інфекціях* (37). Оскільки частота випадків бактеріємії, асоційованої із гастроентеритом, збудником якої є *Salmonella*, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є високою, зокрема в осіб із тяжкою формою захворювання, необхідним є проведення дослідження зразків крові у пацієнтів із діареєю, що супроводжується лихоманкою. Для виявлення шигельозу проведення посіву крові є доцільним, але менш ймовірним є отримання позитивного результату, ніж при сальмонельозі.

Іншими збудниками захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хоча і менш поширеними, є види *Campylobacter*, відмінні від *jejuni/coli*, як-от *Campylobacter fetus*, *Campylobacter upsaliensis* та *Campylobacter lari*, а також кишково-печінкові види *Helicobacter* (*Helicobacter cinaedi* та *Helicobacter fennelliae*), які спочатку класифікували як види *Campylobacter*. За результатами посіву крові зазвичай отримують ріст цих бактерій, але їх виявлення при проведенні стандартного посіву калу більшістю лабораторій є мало ймовірним, оскільки для росту цих мікроорганізмів із складними харчовими потребами необхідним є забезпечення особливих умов.

Дослідження зразка калу для виявлення токсинів *C. difficile* або використання методу ПЛР є стандартом для пацієнтів, які нещодавно отримували чи отримують антибіотики (зокрема в курсі протимікробної профілактики) або хіміотерапію при онкологічних захворюваннях, для пацієнтів, які отримували лікування в умовах стаціонару протягом попередніх 4–6 тижнів (або перебувають у стаціонарі), для пацієнтів, які мешкають у закладах для хронічних хворих, для пацієнтів із кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, для пацієнтів, які отримують засоби для зниження кислотності, а також для пацієнтів із позаликарняною діареєю середнього або високого ступеня тяжкості (19). Для виявлення токсинів найчастіше використовують тести на основі імуноферментних методів дослідження, чутливість яких є низькою. Для виявлення антигену глутаматдегідрогенази рекомендовано застосовувати методи ПЛР або ІФА (необхідним є проведення повторного тестування для підтвердження попереднього результату). Проте на *C. Difficile* слід досліджувати лише зразки діарейних випорожнень, щоб обмежити виявлення безсимптомної колонізації. Незалежно від застосовуваного тесту діагноз КДІ має ґрунтуватись на ретельному відборі популяції для тестування та порівнянні результатів клінічних і лабораторних досліджень.

Ендоскопічне обстеження зазвичай слід проводити лише у разі відсутності збудника за результатами посіву калу, мікроскопічного дослідження, аналізу для виявлення токсину *C. Difficile* та посіву крові або у разі невдачі діагностичної терапії. Проведення ендоскопії з біопсією може бути рекомендовано для етіологічної діагностики інфекцій, збудником

яких не є кишкові бактерії, зокрема криптоспоридіозу, мікроспоридіозу, цитомегаловірусної інфекції чи гастроентериту, збудником якого є МАС, або у випадку наявності неінфекційних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Спеціалістам слід пам'ятати про можливість захворювань, які передаються статевим шляхом. При певних ректальних захворюваннях, які передаються статевим шляхом (як-от проктит, збудником якого є *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoeae*), можливою є наявність симптомів, схожих на симптоми коліту, збудником якого є *Salmonella*, *Shigella*, та *Campylobacter*. У пацієнтів із симптомами проктиту або коліту, за відсутності у посіві калу патогенних кишкових бактерій, доцільним є проведення діагностичного обстеження для виявлення захворювань, які передаються статевим шляхом, з аноскопією, посівом та біопсією.

### Запобігання зараженню

Ризик кишкового захворювання виникає через численні епідеміологічні контакти. Найчастішими з них є споживання контамінованої їжі або води та фекально-оральний шлях інфікування. Відповідальність за надання рекомендацій та інформації щодо таких ризиків покладено на лікуючого лікаря. Врахування показників клінічного стану пацієнта та кількості клітин CD4 можуть допомогти лікарю у визначенні найдоречніших рекомендацій щодо профілактики. Для пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> або зі СНІД-індикаторним захворюванням в анамнезі (20) ризик кишкового захворювання є найбільшим (5); проте підвищеним може бути ризик невизначеного ступеня й тривалості і у пацієнтів з менш важкою стадією імунодефіциту, зокрема в осіб, які отримують АРТ.

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

### Профілактика захворювання

Призначення протимікробної профілактики для запобігання бактеріальному захворюванню кишківника зазвичай **не рекомендовано**, зокрема для осіб, які багато подорожують (АІІІ). Внаслідок проведення профілактичної протимікробної терапії можливим є виникнення побічних реакцій, розвиток резистентних мікроорганізмів та підвищення ризику КДІ. Однак у рідкісних випадках можна розглядати доцільність призначення протимікробної профілактики із застосуванням фторхінолонів або рифаксиміну, наприклад, в осіб з імунодефіцитом, які багато подорожують, із врахуванням стадії імунодефіциту, місця призначення та тривалості подорожі (СІІІ) (39). Для жінок під час вагітності найкращим засобом профілактики є азитроміцин (ВІІІ), а у пацієнтів, які вже отримують TMP-SMX (наприклад, для профілактики пневмонії, збудниками якої є *Pneumocystis jirovecii*), TMP-SMX може забезпечувати обмежений захист від діареї під час подорожі (ВІІІ). Слід враховувати ризик токсичного впливу TMP-SMX за призначення профілактичної терапії лише в зв'язку із подорожжю (40).



## Лікування

### Емпірична терапія

Здебільшого лікування діареї у ВІЛ-інфікованих пацієнтів істотно не відрізняється від лікування імунокомпетентних пацієнтів. Вибір терапії залежить від ступеня тяжкості діареї та ступеня дегідратації. Пацієнтів слід інформувати про важливість забезпечення належної гідратації, а за наявності показань призначати внутрішньовенне введення регідраційних розчинів (AIII). Оскільки при діареї можливе виникнення тимчасової мальабсорбції або непереносимості лактози, доречним може бути дотримання дієти з виключенням жирів, молочних продуктів та складних вуглеводів (BIII). Ефективність та безпечність застосування пробіотиків або протидіарейних засобів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з діарейним синдромом належним чином не досліджували (21). Не слід призначати протидіарейні засоби при підозрі на запальну діарею, зокрема КДІ (BIII).

Після взяття зразків калу для діагностичного дослідження початок та тривалість емпіричної протимікробної терапії залежить від кількості клітин CD4 та клінічної картини. При дослідженні зразків калу слід провести визначення чутливості до антибіотиків для підтвердження вибору лікарського засобу. Подальші дослідження не потрібні, а також не потрібне інше лікування, окрім пероральної регідрації, наприклад, у пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 500 клітин/мм<sup>3</sup>, в яких рідкі випорожнення тривають упродовж 1–2 днів та не супроводжуються лихоманкою або наявністю крові у випорожненнях. Однак можливим є призначення короткотривалого курсу антибіотиків (наприклад, ципрофлоксацин протягом 5 днів, [BIII]) для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4 на рівні 200–500 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо діарея є причиною зниження якості життя або непрацездатності. У пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, тобто з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> або наявністю супутнього СНІД-індикаторного захворювання із клінічно тяжкою діареєю (≥ 6 випорожнень на добу, наявність крові у випорожненнях та/або супутня лихоманка чи озноб), слід проводити діагностичне обстеження для визначення етіології діареї і призначення протимікробної терапії. Доцільним є призначення емпіричної терапії із застосуванням ципрофлоксацину (AIII). Альтернативними засобами є цефтріаксон для в/в введення або цефотаксим для в/в введення (BIII). Пізніше терапія має бути скоригована із врахуванням результатів діагностичного обстеження. При стійкій діареї (наприклад, тривалістю понад 14 днів) за відсутності інших клінічних ознак тяжкої форми захворювання, як-от наявність крові у випорожненнях або зневоднення, необхідним є проведення обстеження із коригуванням терапії одразу після підтвердження діагнозу.

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

### Специфічна терапія за наявності збудника *Salmonella* spp.

Імунокомпетентні особи, не інфіковані ВІЛ, часто не потребують лікування гастроентериту, збудником якого є мікроорганізми роду *Salmonella*, оскільки це захворювання зазвичай минає без лікування, а за умови отримання лікування пацієнт довше залишається носієм інфекції. Проте у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, навпаки, більшість спеціалістів рекомендують призначати лікування в усіх випадках захворювання, збудником якого є *Salmonella*, (AIII), хоча клінічні дослідження для порівняння результатів протимікробної терапії і плацебо не проводили. Слід зазначити, що за наявності *Salmonella* у крові пацієнтів ВІЛ-інфекція підвищує ризик бактеріємії у 20–100 разів, а смертності – до 7 разів порівняно із пацієнтами, не інфікованими ВІЛ (1, 23).

Для терапії першого ряду при захворюванні, збудником якого є *Salmonella*, рекомендовано призначення фторхінолонів (АІІ). Перевагу слід надавати ципрофлоксацину (АІІ) (24). Інші фторхінолони, як-от левофлоксацин та моксифлоксацин, ймовірно, є ефективними для лікування сальмонельозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але їх застосування не було належним чином оцінено у клінічних дослідженнях (ВІІ). Залежно від чутливості до антибіотиків, альтернативою фторхінолонам є TMP-SMX або цефалоспорины широкого спектру дії, як-от цефтріаксон або цефотаксим (ВІІ).

Оптимальну тривалість терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів із сальмонельозом не визначено. Для пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup> із неважким гастроентеритом за відсутності бактеріємії достатньою є терапія тривалістю 7–14 днів. За наявності бактеріємії 14 днів може бути достатньо з подальшим підтвердженням відсутності бактеріємії. При стійкій бактеріємії або наявності ускладнень захворювання, тобто з появою метастатичних вогнищ, знадобиться триваліша терапія (ВІІ). Для пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (тобто з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>) зазвичай рекомендовано лікування антибіотиками тривалістю 2–6 тижнів (СІІ) (25). В окремих пацієнтів з бактеріємією, пов'язаною із сальмонельозом, лихоманка може зберігатись протягом 5–7 днів попри призначення ефективної терапії.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів наявність бактеріємії, асоційованої із сальмонельозом, яку зазвичай відзначають в осіб з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, потребує проведення клінічного моніторингу після лікування для своєчасного виявлення рецидиву (ВІІ). Ознаками рецидиву є бактеріємія або локалізоване вогнище інфекції, зокрема внутрішньочеревні, ендотеліальні вогнища, ураження сечовивідних шляхів, м'яких тканин, кісток та суглобів, легенів чи оболонки мозку. Доцільність вторинної профілактики слід розглядати за наявності рецидивної бактеріємії, асоційованої із сальмонельозом (СІІ), а також за наявності рецидивного гастроентериту (з бактеріємією або без неї) при кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, що супроводжується тяжкою формою діареї (СІІ). Користь такої вторинної профілактики чітко не визначено, тому завжди слід зважувати можливу користь із ризиком при тривалому прийомі антибіотиків. Рецидивна бактеріємія, асоційована із сальмонельозом, є СНІД-індикаторним захворюванням (26) і передбачається, що пригнічення реплікації ВІЛ внаслідок АРТ знижує ризик виникнення рецидивного захворювання. Після усунення ознак сальмонельозу, підтвердження відповіді на АРТ та досягнення стабільного підвищення кількості клітин CD4 до рівня > 200 клітин/мм<sup>3</sup> вторинну профілактику сальмонельозу, ймовірно, можна припинити (СІІ) (7). Слід також враховувати, що виникнення рецидиву може свідчити про розвиток резистентності до протимікробних лікарських засобів, застосованих у лікуванні.

#### *Специфічна терапія за наявності збудника Shigella spp.*

Терапія при інфекційних захворюваннях, збудниками яких є мікроорганізми роду *Shigella*, рекомендована як для зменшення тривалості захворювання, так і для зниження рівня контагіозності (АІІ) (24). Рекомендованим є призначення фторхінолонів, оптимально – ципрофлоксацину, впродовж 7–10 днів (АІІ). Залежно від чутливості до антибіотиків, альтернативою є застосування TMP-SMX (7–10 днів) або азитроміцину (5 днів) (ВІІ). Дослідження результатів використання азитроміцину в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на шигельоз, не проводили, рекомендація базується на екстраполяції обмеженого обсягу даних, отриманих серед імунокомпетентних пацієнтів (27). Рекомендації щодо лікування бактеріємії, асоційованої із шигельозом, є менш ґрунтовними, але видається доцільним збільшити тривалість терапії до 14 днів (ВІІ). Азитроміцин **не рекомендований** для лікування бактеріємії, асоційованої із шигельозом (АІІ). Призначення постійної супресивної або підтримувальної терапії при першому епізоді інфікування мікроорганізмами роду *Shigella* **не рекомендовано** (ВІІ). Можливим є виникнення рецидивів інфекції, зокрема в осіб з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>; у таких випадках рекомендовано подовжити термін протимікробної терапії до 6 тижнів (ВІІ). Як і при інфекціях, збудниками яких є мікроорганізми роду *Salmonella*, очікується, що супресія реплікації ВІЛ завдяки АРТ призводить до зниження ризику рецидиву шигельозу.

### *Специфічна терапія за наявності збудника *Campylobacter spp.**

Оптимальну терапію при кампілобактеріозі у ВІЛ-інфікованих пацієнтів належним чином не визначено. Рекомендовано проведення культурального дослідження та визначення чутливості ізолятів *Campylobacter* до антибіотиків (ВІІІ). У США в 2018 році у 29% ізолятів *C. jejuni* було відзначено стійкість до ципрофлоксацину, у 2% – до азитроміцину; у 40,5% ізолятів *C. coli* було відзначено стійкість до фторхінолонів, а у 13,3% – до азитроміцину.

Пацієнтам з легкою формою захворювання та кількістю клітин  $CD4 > 200$  клітин/мм<sup>3</sup> окремі спеціалісти пропонують утриматись від лікування, за винятком випадків збереження симптомів більше декількох днів (СІІІ). При кампілобактеріозі легкого або помірного ступеня тяжкості доцільним є призначення фторхінолону, як-от ципрофлоксацин, протягом 7–10 днів (за умови наявності чутливості до нього виділених мікроорганізмів) або азитроміцину впродовж 5 днів (ВІІІ). Дослідження результатів застосування азитроміцину в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на кампілобактеріоз, не проводили; рекомендація базується на екстраполяції обмеженого обсягу даних, отриманих при лікуванні імунокомпетентних пацієнтів (28). Пацієнтам із бактеріємією, асоційованою із кампілобактеріозом, призначають фторхінолон, за умови наявності чутливості до нього отриманих ізолятів, упродовж 14 днів (ВІІІ). Застосування азитроміцину при лікуванні бактеріємії, асоційованої із кампілобактеріозом, **не рекомендовано** (АІІІ). Додавання другого активного лікарського засобу, як-от аміноглікозид, може бути доцільним при лікуванні таких пацієнтів для зниження ризику розвитку резистентності до антибіотиків (ВІІІ). Вибір антибіотиків має ґрунтуватись на результатах визначення чутливості до них мікроорганізмів. Призначення постійної супресивної або підтримувальної терапії при першому епізоді інфікування мікроорганізмами роду *Campylobacter* для пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом **не рекомендовано** (ВІІІ). Втім існує ризик рецидиву інфекції, зокрема в осіб з кількістю клітин  $CD4 < 200$  клітин/мм<sup>3</sup>. При виникненні рецидиву рекомендовано подовжити термін протимікробної терапії до 2–6 тижнів (ВІІІ). Як і при інфекціях, збудниками яких є мікроорганізми роду *Salmonella*, очікується, що супресія реплікації ВІЛ завдяки АРТ призводить до зниження ризику рецидиву інфекцій, збудниками яких є мікроорганізми роду *Campylobacter*.

### *Специфічна терапія за наявності збудника *Clostridium difficile**

Лікування КДІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є таким саме, як для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ. Було опубліковано настанови із подальшими оновленнями щодо лікування КДІ, з якими слід ознайомитися для отримання додаткової інформації (38, 42).

#### *Лікування першого епізоду КДІ*

За даними чотирьох рандомізованих клінічних досліджень, проведених серед осіб загальної популяції (два ідентичні дослідження із залученням ~60% госпіталізованих пацієнтів; два дослідження, обмежені лише госпіталізованими пацієнтами), при використанні фідаксоміцину відзначено підвищення ймовірності отримання стійкої клінічної відповіді на лікування КДІ (на 28-й день) при терапії першого епізоду (відносний ризик [ВР]: 1,16; 95% ДІ: 1,09–1,24) порівняно до застосування перорального ванкоміцину. Також було зазначено, що фідаксоміцин еквівалентний пероральному ванкоміцину з огляду на показники початкового клінічного одужання, виникнення небезпечних побічних реакцій та рівень смертності від будь-яких причин. Враховуючи наведені дані, в оновлених рекомендаціях Американського товариства інфекційних захворювань (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2021 року щодо лікування КДІ у дорослих запропоновано лікування фідаксоміцином (АІ), а не пероральним ванкоміцином, при першому епізоді КДІ (див. таблицю нижче) незалежно від ступеня тяжкості захворювання. Фідаксоміцин залишається дороговартісним, проте його призначення слід розглядати при лікуванні ВІЛ-інфікованих людей з КДІ, якщо він доступний. Пероральний ванкоміцин також є

прийнятним варіантом для початкового лікування КДІ (AI). За попередніми даними багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих досліджень, пероральний ванкоміцин є кращим за метронідазол для лікування КДІ (44, 45). Таким чином, метронідазол слід розглядати як альтернативний препарат для лікування КДІ лише за відсутності доступу до фідаксоміцину або ванкоміцину (див. таблицю нижче) та за умови помірного перебігу захворювання (кількість лейкоцитів <15 000 клітин/мл, концентрація креатиніну в сироватці крові <1,5 мг/дл) (CI).

#### *Лікування рецидивуючої КДІ*

Лікування рецидивуючої КДІ є складним і частково визначається конкретною специфікою випадку та кількістю попередніх епізодів КДІ. Нижче наведено короткі рекомендації; для отримання повної інформації слід звернутися до настанов IDSA 2017 та 2021 років щодо КДІ. Факторами ризику рецидиву КДІ є вік  $\geq 65$  років, наявність попередніх епізодів КДІ в анамнезі, ослаблений імунітет, тяжкий перебіг КДІ та наявність певних вірулентних штамів (риботипи 027/078/244). Враховуючи наведені вище дані рандомізованих клінічних досліджень, подібно до лікування першого епізоду КДІ, в оновлених рекомендаціях IDSA 2021 року щодо лікування КДІ запропоновано використання у дорослих з рецидивуючою КДІ фідаксоміцину (AI), а не перорального ванкоміцину (див. таблицю нижче). Терапія фідаксоміцином підвищує ймовірність отримання стійкої клінічної відповіді при рецидивах КДІ протягом 30 днів (BP: 1,27; 95% ДІ: 1,05–1,54). Для лікування першого епізоду КДІ фідаксоміцин еквівалентний пероральному ванкоміцину з огляду на показники початкового клінічного одужання, виникнення небезпечних побічних реакцій та рівень смертності від будь-яких причин. Ванкоміцин також є прийнятним варіантом для лікування рецидивуючої КДІ (AI).

Безлотоксумаб (схвалений FDA у 2016 році) – гуманізоване моноклональне антитіло проти токсину В *C. difficile* для використання у профілактиці рецидивів КДІ у дорослих з високим ризиком при застосуванні у комплексі зі стандартною антибіотикотерапією. В оновлених рекомендаціях IDSA 2021 року щодо лікування КДІ запропоновано використання безлотоксумабу як супутнього засобу при стандартній терапії із призначенням ванкоміцину у пацієнтів з КДІ в анамнезі протягом останніх 6 місяців та/або іншими факторами ризику рецидиву (CI). Проте кількість даних щодо переваг застосування безлотоксумабу у комплексі з фідаксоміцином при стандартній антибіотикотерапії є обмеженою (CIII). За даними обмеженої кількості випадків, трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) (тобто трансплантація фекалій) може бути успішною та безпечною для лікування рецидивуючої КДІ у людей з ВІЛ-інфекцією (CIII) (46). Проте важливо зазначити, що повідомляли про ускладнення ТФМ, включаючи передачу кишкових патогенів та антибіотикорезистентних бактерій, що призводило до летальних наслідків (43). ТФМ для лікування рецидивуючої КДІ можна розглядати після трьох загальних епізодів КДІ (перший і два рецидивуючі епізоди КДІ) (CIII). Вплив АРТ на рецидиви КДІ не визначено, але, як і при інших кишкових інфекціях, початок АРТ має відповідати стандартним рекомендаціям (див. підрозділ «Особливості початку АРТ»).

#### *Особливості початку АРТ*

Необхідно дотримуватись стандартних рекомендацій щодо призначення АРТ. Наявність діареї слід враховувати лише з огляду на здатність до ковтання та абсорбції лікарських засобів. При рецидивах кишкових інфекцій та/або бактеріємії, пов'язаної із наявністю *Salmonella*, доцільність якнайшвидшого призначення АРТ не залежить від кількості клітин CD4, тобто наявність кишкової інфекції не є приводом для відтермінування початку АРТ (VII).

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

Необхідним є проведення ретельного моніторингу відповіді на терапію, яка клінічно визначається зниженням вираженості системних ознак і симптомів, припиненням діареї, очищення інфікованих тканин або рідин організму, як-от кров. За відсутності клінічних симптомів проведення подальшого культурального дослідження калу для підтвердження очищення організму від збудника не потрібне. Проведення такого дослідження може знадобитись, якщо відповідно до вимог органів охорони здоров'я необхідним є підтвердження негативних результатів мікробіологічного дослідження, наприклад для робітників медичних закладів або співробітників харчової промисловості.

Відсутні повідомлення про випадки запального СВІС, асоційовані з лікуванням бактеріальних кишкових інфекцій.

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

За відсутності клінічної відповіді на належну протимікробну терапію слід розглянути доцільність повторного проведення посіву калу. У разі наявності стійкої або рецидивної діареї всупереч терапії слід провести обстеження для виявлення іншої кишкової інфекції, враховуючи імунний статус пацієнта, а також можливість наявності *C. difficile* або розвиток резистентності до протимікробних засобів.

Дані спостережень свідчать, що концентрація лікарського засобу в плазмі крові (наприклад, ципрофлоксацину) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може знижуватись через наявність діареї або мальабсорбції (30, 31). Слід уникати одночасного застосування хінолонів з антацидними засобами, які містять магній і алюміній, або із препаратами кальцію, цинку та заліза, оскільки вони перешкоджають абсорбції антибіотиків. Попри необхідність проведення масштабніших проспективних досліджень для визначення впливу тяжкої форми діареї на абсорбцію антибіотиків, видається доречним призначення антибіотиків для в/в введення пацієнтам у клінічно нестабільному стані (AIII).

### **Профілактика рецидиву**

Фармакологічні рекомендації щодо лікування рецидивних кишкових інфекцій наведено у розділах, присвячених терапії із врахуванням збудника. Як зазначено вище, слід розглянути доцільність проведення вторинної профілактики за наявності рецидивної бактеріємії, асоційованій із *Salmonella* (VIII), а також при рецидивному шигельозі (VIII) або кампілобактеріозі (VIII).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Діагностика бактеріальної кишкової інфекції у вагітних жінок є подібною до такої серед загального населення. Лікування бактеріальної кишкової інфекції у вагітних жінок є також подібним, але з певними особливостями. Враховуючи профіль безпеки, за необхідності призначення протимікробної терапії у схемах першого ряду слід застосовувати цефалоспорини або азитроміцин залежно від збудника та результатів визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків (VIII). У потомства тварин, які отримували хінолони під час вагітності, було виявлено ознаки артропатії. Проте у дослідженнях результатів застосування хінолонів у терапії вагітних жінок не виявлено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку або патологій опорно-рухової системи (32, 33). Отже, із врахуванням результатів визначення чутливості мікроорганізмів або при невдачі терапії першого ряду у ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності можна застосовувати хінолони для лікування бактеріальних кишкових інфекцій, як зазначено вище (VIII). Проте, за даними нещодавно проведеного огляду потенційних ризиків, пов'язаних із застосуванням TMP-SMX, було відзначено низьку якість поточних даних і підтверджено застосування TMP-SMX у вагітних з ВІЛ за клінічними показаннями. Спеціалістів із догляду за новонародженими слід інформувати про вживання матір'ю сульфаніламідів незадовго до пологів, враховуючи гіпотетичний ризик виникнення гіпербілірубінемії або жовтяниці новонароджених. Оскільки рифаксимін та фідаксоміцин, які застосовують перорально, системно не абсорбуються, їх можна використовувати під час вагітності

подібно до рекомендацій для загального населення. Дані щодо ризиків застосування ванкоміцину під час вагітності є обмеженими, однак при пероральному прийомі очікується мінімальна абсорбція. Хоча ванкоміцин для лікування кишкових захворювань рекомендовано призначати лише у пероральній формі, яка не всмоктується у значущих концентраціях з ШКТ, слід зазначити, що при внутрішньовенному застосуванні ванкоміцину легко проникає через плаценту. За даними дослідження серед 10 немовлят, в яких після другого або третього триместру оцінювали внутрішньоутробний вплив в/в терапії ванкоміцином для лікування тяжкої стафілококової інфекції, не було виявлено патології слуху або ниркової токсичності через прийом ванкоміцину. За даними нещодавно проведеного огляду щодо застосування метронідазолу під час вагітності для лікування трихомоніазу або бактеріального вагінозу, не виявлено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку. Досліджень щодо застосування метронідазолу при КДІ під час вагітності не проводили.

## Рекомендації з профілактики та лікування бактеріальних кишкових інфекцій

### Профілактика бактеріальних кишкових інфекцій

- Призначення протимікробної профілактики для запобігання бактеріальним кишковим захворюванням зазвичай не рекомендовано, зокрема для подорожуючих (АІІ).
- У рідкісних випадках – наприклад, для мандрівників з імуносупресією (залежно від рівня імуносупресії, регіону подорожі та тривалості поїздки) – можна розглянути можливість призначення протимікробної профілактики з використанням рифаксиміну, азитроміцину або фторхінолонів (СІІ). **Через токсичність, пов'язану із застосуванням фторхінолонів (як-от бактеріальна резистентність, КДІ, тендиніт), призначення фторхінолонів для профілактики не рекомендовано.**
- У пацієнтів, які вже приймають TMP-SMX для профілактики ППІ, TMP-SMX може забезпечити обмежений захист від діареї мандрівників подібно до рифаксиміну, азитроміцину або фторхінолонів (ВІІІ).
- Для вагітних жінок найкращим засобом профілактики є азитроміцин (ВІІІ).

### Загальні особливості лікування пацієнтів із бактеріальними кишковими інфекціями

- При діареї пацієнти мають отримувати пероральну або в/в регідrataцію (за наявності показань) (АІІІ).
- Зразки калу для діагностичних досліджень слід брати до початку емпіричної протимікробної терапії.
- Для вибору антибіотика необхідним є проведення перевірки чутливості збудника до лікарського засобу.
- Ризик виникнення бактеріальної кишкової інфекції збільшується зі зниженням кількості клітин CD4 до рівня  $<200$  клітин/мм<sup>3</sup>. Зі зниженням кількості клітин CD4 також підвищується ризик бактеріємії.
- Слід уникати застосування протидіарейних засобів при підозрі на запальну діарею, зокрема через наявність *Clostridium difficile* (ВІІІ).
- За відсутності відповіді на лікування через 3–4 дні слід розглянути проведення наступного культурального дослідження зразків калу для перевірки чутливості збудника до антибіотиків, також слід розглянути можливість використання інших методів для виявлення кишкових патогенних мікроорганізмів (наприклад, дослідження для визначення токсинів, молекулярні методи дослідження), встановлення альтернативного діагнозу, визначення резистентності до антибіотиків або виникнення взаємодії лікарських засобів.
- Ефективна АРТ може знизити частоту виникнення, ступінь тяжкості та ризик рецидиву бактеріальних кишкових інфекцій.

### **Емпірична терапія бактеріальної кишкової інфекції (під час очікування результатів діагностичних досліджень та тестування на протимікробну стійкість)**

*Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4 на рівні 200–500 клітин/мм<sup>3</sup> та тяжкою діареєю, що погіршує якість життя або працездатність*

*Рекомендована терапія*

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

*Для пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> або наявність супутнього СНІД-індикаторного захворювання) та клінічно тяжкою діареєю (≥ 6 випорожнень на добу, наявність крові у випорожненнях та/або супутня лихоманка чи озноб)*

*Рекомендована схема*

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

*Альтернативні схеми*

- Цефтріаксон в дозі 1 г, в/в, через кожні 24 години (**ВШ**).
- Цефотаксим в дозі 1 г, в/в, через кожні 8 годин (**ВШ**).

**Примітка.** В умовах стаціонару слід розглянути доцільність в/в введення антибіотиків за наявності у пацієнта таких ознак як виражена нудота, блювання, діарея, порушення електролітного балансу, ацидоз, нестабільність показників артеріального тиску та/або клінічних ознак тяжкої форми захворювання.

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

Діарея є частим захворюванням у подорожах за кордон. Резистентність кишкових патогенних бактерій до протимікробних засобів є важливою проблемою охорони здоров'я за межами США. Спеціалістам слід враховувати можливість наявності резистентного збудника при призначенні емпіричної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, в яких виникає діарея під час подорожі або після повернення до США.

### **Лікування сальмонельозу**

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на сальмонельоз, слід призначати антибіотики, враховуючи високий ризик виникнення бактеріємії (вище у 20–100 разів) (**АШ**) та смертельного наслідку (вище у 7 разів) порівняно до показників серед людей без ВІЛ-інфекції (**АШ**).

*Рекомендована схема (при гастроентериті, асоційованому із сальмонельозом, за наявності чи відсутності бактеріємії)*

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

*Альтернативні схеми*

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

*Тривалість терапії при гастроентериті за відсутності бактеріємії*

- При кількості клітин CD4 ≥ 200 клітин/мм<sup>3</sup>: 7–14 днів (**ВШ**).
- При кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>: 2–6 тижнів (**ВШ**).

*Тривалість терапії при гастроентериті за наявності бактеріємії*

- При кількості клітин CD4 $\geq$ 200 клітин/мм<sup>3</sup>: 14 днів (АШ); триваліший термін терапії – при стійкій бактеріємії або виникненні ускладнень інфекції (наприклад, наявність метастатичних вогнищ інфікування) (ВШ).
- При кількості клітин CD4 $<$ 200 клітин/мм<sup>3</sup>: 2–6 тижнів (ВШ).

**Вторинна профілактика**

Роль довготривалої вторинної профілактики для пацієнтів із рецидивною бактеріємією не визначено. Спеціалістам слід враховувати переваги та ризики довготривалого застосування антибіотиків (ВШ). Також слід пам'ятати, що рецидив може бути ознакою розвитку резистентності до протимікробних засобів.

*Окремі експерти рекомендують призначення вторинної профілактики*

- При рецидивній бактеріємії.
- При рецидивному гастроентериті (за наявності або відсутності бактеріємії) за кількості клітин CD4 $<$ 200 клітин/мм<sup>3</sup> та тяжкій діарей (ВШ).

*Показання для припинення вторинної профілактики*

- Одужання від сальмонельозу, наявність відповіді на АРТ, досягнення стійкої вірусологічної супресії із кількістю клітин CD4 $>$ 200 клітин/мм<sup>3</sup> (СШ).

**Лікування шигельозу**

Терапія показана для зменшення тривалості захворювання та зниження показників контагіозності (АШ), однак при виборі антибіотика слід враховувати результати тестування на чутливість до антибіотиків. Через прогресуючу поширеність резистентності *Shigella spp.* до протимікробних препаратів та наявність незначної кількості даних щодо обмеження передачі інфекції завдяки антибіотикотерапії лікування можна не призначати ВІЛ-інфікованим пацієнтам з кількістю клітин CD4 $>$ 500 клітин/мм<sup>3</sup>, в яких діарея минає до отримання результатів культурального дослідження щодо підтвердження інфекції *Shigella* (СШ).

*Рекомендована схема*

- Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в), через кожні 12 годин (АШ).

*Альтернативні схеми (залежно від результатів перевірки чутливості збудника)*

- Левофлоксацин в дозі 750 мг, п/о або в/в, через кожні 24 години (ВШ); або
- Моксифлоксацин в дозі 400 мг, п/о або в/в, через кожні 24 години (ВШ); або
- Триметоприм в дозі 160 мг/сульфаметоксазол в дозі 800 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (за наявності чутливості) (ВШ); або
- Азитроміцин в дозі 500 мг, п/о, щоденно, протягом 5 днів (ВШ).

**Примітка.** Призначення азитроміцину не рекомендовано за наявності бактеріємії, асоційованої із шигельозом (АШ).

*Тривалість терапії*

- Гастроентерит: 7–10 днів (АШ) (при використанні азитроміцину – 5 днів).
- Бактеріємія:  $\geq$ 14 днів (ВШ).
- Рецидивна інфекція: до 6 тижнів (ВШ).

*Постійна підтримувальна або супресивна терапія*

- Не рекомендована при вперше виявленому випадку шигельозу (ВШ).

**Примітка.** Загалом у світі та у США відзначено підвищення рівня резистентності шигел до фторхінолонів. Слід уникати лікування шигельозу із застосуванням фторхінолонів, якщо мінімальна інгібіторна концентрація (МІК) ципрофлоксацину становить  $\geq$ 0,12 мкг/мл, навіть при визначенні лабораторією ізоляту як чутливого. Багато штамів шигел, резистентних до фторхінолонів, мають стійкість до інших антибіотиків, які часто використовують. Таким чином, регулярно слід проводити тестування на антибіотикочутливість ізолятів шигел у людей з ВІЛ. Тестування на чутливість до азитроміцину не є широко доступним у клінічних лабораторіях, але може бути проведене багатьма державними лабораторіями громадського здоров'я.



## Лікування кампілобактеріозу

- Рекомендації щодо оптимальної терапії чітко не визначено.
- Рівень резистентності до фторхінолонів у США зростає (у 2018 році резистентність серед ізолятів *C. Jejuni* становить 28,5%).
- Протимікробну терапію слід коригувати із врахуванням результатів визначення резистентності.

### *Захворювання низького ступеня тяжкості при кількості клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup>*

- Якщо діарея припинилася до підтвердження інфікування *Campylobacter*, лікування можна не проводити (СІІ). Якщо діарея продовжується, слід розглянути можливість призначення антибіотикотерапії.

### *Захворювання від низького до середнього ступеня тяжкості*

#### *Рекомендовані схеми*

- Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в), через кожні 12 годин (за чутливості збудника) (ВІІІ); або
- Азитроміцин в дозі 500 мг, п/о, щоденно, протягом 5 днів (ВІІІ).

**Примітка.** Слід уникати застосування азитроміцину за наявності бактеріємії (АІІ).

#### *Альтернативні схеми (залежно від результатів перевірки чутливості збудника)*

- Левофлоксацин в дозі 750 мг, п/о або в/в, через кожні 24 години (ВІІІ); або
- Моксифлоксацин в дозі 400 мг, п/о або в/в, через кожні 24 години (ВІІІ).

#### *Бактеріємія*

- Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в), через кожні 12 годин (ВІІІ) + аміноглікозид (ВІІІ), за наявності бактеріємії для підвищення ефективності терапії та/або зниження ризику розвитку резистентності до антибіотиків.

#### *Тривалість терапії*

- Гастроентерит: 7–10 днів (ВІІІ) (при використанні азитроміцину – 5 днів).
- Бактеріємія: ≥14 днів (ВІІІ).
- Рецидивна інфекція: 2–6 тижнів (ВІІІ).

#### *Постійна підтримувальна або супресивна терапія*

- Не рекомендована при вперше виявленому випадку кампілобактеріозу (ВІІІ).

## Лікування інфекції, асоційованої з КДІ

#### *Рекомендовані схеми*

- Фідаксоміцин в дозі 200 мг, п/о, 2 рази на добу, протягом 10 днів (АІ).
- Ванкоміцин в дозі 125 мг, п/о, 4 рази на добу, протягом 10 днів (АІ).
- Щодо загрозливих для життя випадків КДІ важкого ступеня *див.* текст та додаткову інформацію.

#### *Альтернативні схеми (для КДІ помірного ступеня тяжкості)*

- Амбулаторне лікування в умовах обмеженої доступності фідаксоміцину або ванкоміцину при КДІ помірного ступеня тяжкості: метронідазол в дозі 500 мг, п/о, 3 рази на добу протягом 10 днів (СІІ).

**Примітка.** За даними клінічних досліджень, ванкоміцин є кращим за метронідазол для лікування КДІ (обговорено у тексті).

### Рецидивуюча КДІ

- Лікування таке саме, як і для пацієнтів без ВІЛ-інфекції (див. текст і посилання). Застосування безлтоксумабу (СШ) або ТФМ (СШ) може бути ефективним і безпечним для лікування рецидивуючої КДІ у людей з ВІЛ, хоча останнім часом з'явилися певні застереження (обговорено у тексті).

Див. текст і посилання для додаткової інформації.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою безлтоксумаб не зареєстровано.

### Літературні джерела

1. Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, Barnhart JL, Echenberg DF. Incidence of salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1987;156(6):998–1002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3680999>.
2. Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(6):598–602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2023099>.
3. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;21 Suppl 1:S84–93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547518>.
4. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS.* 1992;6(12):1495–1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1362879>.
5. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis.* 2005;41(11):1621–1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267735>.
6. Wilcox CM, Saag MS. Gastrointestinal complications of HIV infection: changing priorities in the HAART era. *Gut.* 2008;57(6):861–870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203808>.
7. Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis.* 2007;45(5):e60–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17682981>.
8. Huang DB, Mohanty A, DuPont HL, Okhuysen PC, Chiang T. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative Escherichia coli. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 10):1303–1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005776>.
9. Aragon TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):327–334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205436>.
10. Quinn TC, Goodell SE, Fennell C, et al. Infections with Campylobacter jejuni and Campylobacter-like organisms in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1984;101(2):187–192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547580>.
11. Snijders F, Kuijper EJ, de Wever B, van der Hoek L, Danner SA, Dankert J. Prevalence of Campylobacter-associated diarrhea among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1997;24(6):1107–1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195065>.

12. Tee W, Mijch A. Campylobacter jejuni bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):91–96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455515>.
13. Tee W, Mijch A, Wright E, Yung A. Emergence of multidrug resistance in Campylobacter jejuni isolates from three patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):634–638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527556>.
14. Meier PA, Dooley DP, Jorgensen JH, Sanders CC, Huang WM, Patterson JE. Development of quinolone-resistant Campylobacter fetus bacteremia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1998;177(4):951–954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9534967>.
15. Casado JL, Valdezate S, Calderon C, et al. Zidovudine therapy protects against Salmonella bacteremia recurrence in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1999;179(6):1553–1556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228081>.
16. Kristjansson M, Viner B, Maslow JN. Polymicrobial and recurrent bacteremia with Shigella in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis*. 1994;26(4):411–416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7984973>.
17. Mayer KH, Hanson E. Recurrent salmonella infection with a single strain in the acquired immunodeficiency syndrome. Confirmation by plasmid fingerprinting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1986;4(1):71–76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510806>.
18. Rubino S, Spanu L, Mannazzu M, et al. Molecular typing of non-typhoid Salmonella strains isolated from HIV-infected patients with recurrent salmonellosis. *AIDS*. 1999;13(1):137–139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207558>.
19. Pulvirenti JJ, Mehra T, Hafiz I, et al. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infection and diarrhea in HIV-infected inpatients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(4):325–330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543536>.
20. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years – United States, 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-10):1–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052530>.
21. Nwachukwu CE, Okebe JU. Antimotility agents for chronic diarrhea in people with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD005644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843696>.
22. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler’s diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):338–346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205438>.
23. Cummings PL, Sorvillo F, Kuo T. Salmonellosis-related mortality in the United States, 1990–2006. *Foodborne Pathog Dis*. 2010;7(11):1393–1399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617938>.
24. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):331–351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170940>.
25. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, et al. Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS*. 2002;16(12):1633–1641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12172085>.

26. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-17):1–19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361652>.
27. Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126(9):697–703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139555>.
28. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):536–541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527539>.
29. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431–455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307191>.
30. Gurusurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):280–283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699462>.
31. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med.* 1993;329(15):1122–1123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371737>.
32. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;69(2):83–89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902438>.
33. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(6):1336–1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624471>.
34. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol.* 2001;15(6):637–646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738517>.
35. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1608–1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>.
36. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):961–968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384952>.
37. Huang JY, Henao OL, Griffin PM, et al. Infection with Pathogens Transmitted Commonly Through Food and the Effect of Increasing Use of Culture-Independent Diagnostic Tests on Surveillance – Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2012–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(14):368–371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27077946>.
38. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):987–994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562266>.

39. Advice for travelers. *Med Lett Drugs Ther.* 2019;61(1582):153–160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31599872>.
40. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fdaupdates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antib>.
41. Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) Now: Human Data. 2021. Available at: <https://wwwn.cdc.gov/narmsnow/>.
42. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1029–e1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34164674>.
43. Food and Drug Administration. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert - Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiotatransplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-l>.
44. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):345–354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799326>.
45. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):302–307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599306>.
46. Di Bella S, Gouliouris T, Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation (FMT) for *Clostridium difficile* infection: Focus on immunocompromised patients. *J Infect Chemother.* 2015;21(4):230–237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703532>.



# Бартонельоз

(останні зміни внесено 11 червня 2021 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Мікроорганізми роду *Bartonella* є збудниками хвороби котячих подряпин, ретиніту, траншейної лихоманки, рецидивної бактеріємії, бактеріального ангіоматозу і бактеріальної печінкової пурпури (1). Останні два прояви спостерігають лише за наявності імунодефіциту. Збудниками бактеріального ангіоматозу є або *Bartonella quintana*, або *Bartonella henselae* (1, 2). Офіційно визнані 37 видів і 3 підвиди *Bartonella* (<http://www.bacterio.cict.fr/b/bartonella.html>), 14 видів виявлені у людини. Проте у ВІЛ-інфікованих пацієнтів висівають лише *Bartonella quintana* та *Bartonella henselae* (2). Найчастіше бактеріальний ангіоматоз спостерігають у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією із кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup> (2). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів бартонельоз часто має хронічний перебіг, захворювання триває впродовж місяців або років, супроводжується вогнищами бактеріального ангіоматозу та інтермітуючою бактеріємією.

Розвиток бактеріального ангіоматозу, збудником якого є *B. henselae*, статистично, ймовірно, пов'язаний із контактами ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кішками (2). Розвиток бактеріального ангіоматозу, збудником якого є *B. quintana*, асоціюється із платтяними вошами та бездомним способом життя. Джерелом зараження людини *B. quintana* є платтяні воші. Для запобігання інфікуванню *B. quintana* людям з ВІЛ слід уникати контакту із платтяними вошами, а при зараженні – отримати лікування. Кошачі блохи є джерелом інфікуванню *B. henselae* кішок. Кішки, зі свого боку, є джерелом зараження (через подряпини) *B. henselae* людини, найчастіше внаслідок забруднення пазурів фекаліями інфікованих *B. henselae* бліх. В деяких районах США частота бактеріємії, пов'язаної із *B. henselae*, у хатніх кішок сягає 50% (3). Таким чином, контроль бліх у кішок та уникнення подряпин є основою стратегії для запобігання інфекціям, збудником яких є *B. henselae*, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

## Клінічні прояви

Ураження при бактеріальному ангіоматозі асоціюються з майже усіма системами органів, але шкірні ураження виявляють найчастіше. Такі ураження можуть клінічно не відрізнитись від СК, піогенної гранульоми та інших шкірних захворювань. При бактеріальному ангіоматозі можливе також і утворення підшкірних вузлів. Збудником остеомієліту зазвичай є *B. quintana*, тоді як збудником бактеріальної печінкової пурпури є лише *B. Henselae* (2). Хоча основним вогнищем захворювання можуть бути окремі органи, бактеріальний ангіоматоз є гематогенно-дисемінованим захворюванням, що супроводжується лихоманкою, надмірним потовиділенням у нічний час та втратою маси тіла. Інфікування *Bartonella* є головною причиною лихоманки невизначеної етіології у пацієнтів, хворих на СНІД пізньої стадії, це слід враховувати при диференційній діагностиці пацієнтів з лихоманкою та кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (4). Мікроорганізми роду *Bartonella* є відносно частою причиною ендокардиту із негативним результатом культурального дослідження в імунокомпетентних осіб та людей з імунодефіцитом, найчастіше збудником захворювання є *B. quintana*, рідше – *B. henselae* (5). Наявність імунокомплексного захворювання (наприклад, гломерулонефриту) може ускладнювати перебіг ендокардиту чи інших системних інфекцій, збудником яких є *Bartonella*; у таких випадках може знадобитися оцінювання формування імунного комплексу для уникнення нефротоксичних лікарських засобів.

## Діагностика

Для підтвердження діагнозу проводять гістологічне дослідження біоптату (6). Ураження при бактеріальному ангіоматозі характеризуються проліферацією судин, а у зразках, забарвлених сріблом за модифікованою методикою (забарвлення за Вартин-Старрі), зазвичай виявляють значну кількість бактерій. При використанні забарвлення за Грамом та забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів отримують негативний результат.

Належним чином характеризовані серологічні тести, розроблені CDC (7), такі дослідження проводять також у певних державних лабораторіях. Серологічні дослідження проводять також у деяких приватних лабораторіях, проте методику тестування у цих приватних лабораторіях не перевіряли на чутливість або специфічність при дослідженні зразків сироватки крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів із виявленою за результатами культурального дослідження інфекцією *Bartonella*. В імунокомпетентних осіб антитіла до *Bartonella* можуть не виявлятися терміном до шести тижнів після початку гострого захворювання; і навпаки, коли у пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією починають підозрювати захворювання, зумовлене *Bartonella*, зазвичай проходить декілька місяців або навіть більше року з моменту інфікування. Слід враховувати, що у до 25% пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та позитивним результатом культурального дослідження на *Bartonella* антитіла не виробляються (4). У пацієнтів, в яких виробляються антитіла до *Bartonella*, моніторинг вмісту антитіл може свідчити про зниження інтенсивності (8) або загострення *Bartonella*-інфекції.

Існують певні труднощі при виділенні мікроорганізмів роду *Bartonella* із зразків крові, для цього використовують пробірки з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (EDTA). Виділення мікроорганізмів із тканин проводять лише в окремих лабораторіях, оскільки *Bartonella* є дуже вибагливими до живильного середовища (2). Для ідентифікації *Bartonella* розроблено спеціальні методи ПЛР, але вони не є широкодоступними.

### **Запобігання зараженню**

Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (кількість клітин  $CD4 < 100$  клітин/мм<sup>3</sup>), ризик тяжкого перебігу захворювання при інфікуванні *B. quintana* та *B. henselae* є дуже високим. Головними факторами ризику інфікування *B. henselae* є контакти з кішками, зараженими блохами, та кошачі подряпини. Пацієнтам з імунодефіцитом слід враховувати потенційний ризик при утриманні вдома кішок (АІІ). Людям, які бажають завести кішку, слід обирати здорових тварин віком понад 1 рік (ВІІ). У кішок, придбаних в перевірених розплідниках, з відомою історією захворювань, блохи відсутні. Слід уникати вуличних кішок та кішок, заражених блохами. Видалення пазурів не рекомендоване, але ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати ігор з кішками та ризику отримання подряпин (АІІ). Пацієнтам слід уникати контактів з фекаліями бліх, усі подряпини, отримані від котів, необхідно ретельно промивати водою з милом (ВІІІ). Догляд за кішками має включати всебічний, постійний контроль бліх під наглядом ветеринара (ВІІІ). Відсутні підтвердження користі для кішок чи їхніх хазяїв регулярного проведення культурального або серологічного дослідження для визначення наявності *Bartonella* у хатніх кішок чи призначення антибіотиків здоровим тваринам з позитивним результатом серологічного дослідження (ВІІ). Головним фактором ризику ураження *B. quintana* є зараження платтяними вошами. Бездомних пацієнтів або осіб, які перебувають у маргіналізованих умовах, слід інформувати, що зараження вошами може призводити до небезпечних захворювань, та забезпечувати належними засобами для виведення вошей за їхньої наявності (АІІ).

### **Профілактика захворювання**

Призначення первинної хіміопрофілактики бартонельозу не рекомендовано (ВІІІ). Втім, у ході ретроспективного дослідження за методом «випадок–контроль» було виявлено, що профілактика захворювань, пов'язаних з інфекцією *Mycobacterium avium*, із застосуванням макролідів або рифаміцину захищає і від розвитку бартонельозу (2).

### **Лікування**

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам із бартонельозом слід призначати антибіотикотерапію (АІІ). Жодних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень з оцінювання результатів протимікробного лікування бартонельозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не проводили. Еритроміцин і доксициклін успішно застосовували для лікування

бактеріального ангіоматозу, печінкової пурпури, бактеріємії та остеомієліту, їхнє призначення для терапії першого ряду при лікуванні бартонельозу ґрунтується на даних ряду випадків (АІІ) (1, 2). Тривалість терапії має становити  $\geq 3$  місяці (АІІ). Доксидиклін, окремо або в комбінації з рифампіцином, є препаратом вибору для лікування бартонельозу з ураженням ЦНС (АІІІ). При тяжких захворюваннях, збудником яких є *Bartonella*, рекомендовано призначення комбінованої терапії із застосуванням еритроміцину або доксицикліну та рифампіцину (ВІІІ); на початку рекомендоване в/в введення (АІІІ). Лікування підтвердженого ендокардиту, асоційованого із *Bartonella*, слід проводити із застосуванням доксицикліну протягом шести тижнів та гентаміцину протягом двох тижнів (за умови належної переносимості пацієнтом); за наявності у пацієнта ниркової недостатності, гентаміцин можна замінити на рифампіцин (ВІІ) (13).

Призначення кларитроміцину або азитроміцину асоціюється з клінічною відповіддю, обидва препарати можна застосовувати у складі альтернативних схем при захворюваннях, збудником яких є *Bartonella* (за винятком ендокардиту та уражень ЦНС) (ВІІІ). Азитроміцин рекомендований для пацієнтів, дотримання якими терапевтичного режиму, заснованому на частішому прийомі доксицикліну або еритроміцину, є малоімовірним. Цефалоспорин третього покоління – цефтизоксим (15) – успішно застосовували для лікування захворювань, асоційованих з *Bartonella*, у ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності, проте через відсутність інших даних засобом першого вибору залишаються макроліди. Пеніциліни та цефалоспорини першого покоління не мають активності *in vivo*, тому їх не слід застосовувати для лікування бартонельозу (ВІІ). Хінолонам і TMP-SMX властива варіабельна активність *in vivo*, дані щодо клінічної відповіді у досліджуваних випадках є суперечливими, отже, їхнє застосування **не рекомендоване (ВІІІ)**.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою цефтизоксим не зареєстровано.

#### Особливості початку АРТ

У людей з ВІЛ існує потенційний ризик виникнення запального СВІС при бартонельозі та отриманні АРТ. У пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, початок АРТ зазвичай може бути ініційований одночасно з лікуванням захворювання, збудником якого є *Bartonella*; однак пацієнтам з ЦНС-ураженнями або офтальмологічними ураженнями, асоційованими з *Bartonella*, вірогідно, слід призначати доксициклін та антибіотик класу рифаміцинів протягом 2–4 тижнів до початку АРТ (СІІІ).

#### Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій (зокрема СВІС)

Слід визначати титр антитіл IgG до *Bartonella* на момент встановлення діагнозу, при отриманні позитивного результату подальше визначення титру слід проводити кожні 6–8 тижнів до досягнення чотирикратного зниження. Такі тести проводять у лабораторіях CDC, а також у великих комерційних лабораторіях. Пацієнтів, які отримують п/о доксициклін, слід попередити про ризик виникнення виразкового езофагіту, здебільшого при прийомі таблеток із недостатньою кількістю рідини або перед сном. При застосуванні доксицикліну також можливе виникнення реакції світлочутливості. Побічними реакціями при застосуванні макролідів є нудота, блювання, біль у животі та підвищення рівня печінкових трансаміназ. При прийомі рифаміцинів існує ризик виникнення небезпечних побічних реакцій, зокрема реакції гіперчутливості (як-от тромбоцитопенія, інтерстиційний нефрит та гемолітична анемія) та гепатиту. При застосуванні рифаміцинів відбувається значна активація ізоферментів системи цитохрому P450, що є небезпечним при одночасному прийомі декількох лікарських засобів, зокрема АРВП.



### Заходи на випадок невдачі терапії

За відсутності у пацієнта відповіді на початкову терапію слід розглянути доцільність призначення альтернативних схем лікування другого ряду тривалістю  $\geq 3$  місяців (АІІ). Лікування пацієнтів із наявністю антитіл або у випадках підвищення їхнього титру має продовжуватись до моменту отримання документального підтвердження чотирикратного зниження титру (СІІ) (8).

### Профілактика рецидиву

При виникненні рецидиву після початкового курсу лікування тривалістю, принаймні, три місяці рекомендовано призначення тривалої супресивної терапії із застосуванням макролідів; терапію слід продовжувати, доки показник кількості клітин CD4 зберігається на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ).

Довготривалу супресивну терапію можна припинити через 3–4 місяці після стабілізації кількості клітин CD4 на рівні  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом  $\geq 6$  місяців на фоні АРТ (СІІ) (8). Деякі спеціалісти рекомендують припинення терапії лише після отримання документального підтвердження чотирикратного зниження титру антитіл (СІІ).

### Особливі рекомендації під час вагітності

Інфікування *Bartonella bacilliformis* в імунокомпетентних пацієнток під час вагітності пов'язано з підвищенням частоти ускладнень та ризиком летального наслідку. Дані щодо наслідків інфікування *B. henselae* або *B. quintana* у вагітних жінок із супутньою ВІЛ-інфекцією відсутні.

Діагностика захворювань, збудником яких є *Bartonella*, у жінок в період вагітності є таким саме, як і у невагітних жінок. Під час вагітності у терапії першого ряду рекомендоване застосування еритроміцину (або альтернативного макроліду) (АІІ), проте не слід використовувати тетрацикліни (як-от доксициклін), враховуючи підвищений ризик гепатотоксичного впливу і накопичення тетрациклінів у зубах та кістках плода, наслідком чого є потемніння зубів дитини. Цефалоспорини третього покоління, як-от цефтизоксим (15) або цефтріаксон, можуть бути ефективними проти *Bartonella* у вагітних жінок з ВІЛ, але застосування цих лікарських засобів рекомендоване у терапії другого ряду, після макролідів. Застосування цефалоспоринів першого та другого покоління не рекомендоване через відсутність ефективності проти *Bartonella* (АІІ).

### Рекомендації з профілактики та лікування захворювань, збудником яких є *Bartonella*

#### Рекомендовані схеми

При бактеріальному ангиоматозі, печінковій пурпурі, бактеріємії та остеомієліті

- Доксициклін в дозі 100 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (АІІ); або
- Еритроміцин в дозі 500 мг, п/о або в/в, через кожні 6 годин (АІІ).

При інфекціях з ураженням ЦНС

- Доксициклін в дозі 100 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин +/- рифампін в дозі 300 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (АІІ).

При підтвердженому ендокардиті, збудником якого є *Bartonella*

- (Доксициклін в дозі 100 мг, в/в, через кожні 12 годин + рифампін в дозі 300 мг, в/в або п/о, через кожні 12 годин) протягом шести тижнів, потім – доксициклін в дозі 100 мг, в/в або п/о, через кожні 12 годин (ВІІ); або
- (Доксициклін в дозі 100 мг, в/в, через кожні 12 годин + гентаміцин в дозі 1 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин) протягом двох тижнів, потім – доксициклін в дозі 100 мг, в/в або п/о, через кожні 12 годин протягом  $\geq 3$  місяців (ВІІ) (при терапії другого ряду існує потенційний ризик виникнення нефротоксичності через застосування гентаміцину, як-от гломерулонефрит, що ускладнює лікування ендокардиту, зумовленого *Bartonella*).

*При інших тяжких захворюваннях*

- Доксидиклін в дозі 100 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин + рифампін в дозі 300 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (**ВШ**); або
- Еритроміцин в дозі 500 мг, п/о або в/в, через кожні 6 годин + рифампін в дозі 300 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (**ВШ**).

**Примітка.** На початку лікування може знадобитись призначення в/в терапії (**АШ**).

**Альтернативні схеми при інфекціях, збудником яких є *Bartonella* (за винятком ендокардитів або інфекцій ЦНС)**

- Азитроміцин в дозі 500 мг/добу, п/о (**ВШ**); або
- Кларитроміцин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу.

*Тривалість терапії*

- За наявності проявів інфекції, збудником якої є *Bartonella*, для пацієнтів з ВІЛ мінімальна тривалість терапії становить три місяці.

*Показання для призначення постійної супресивної терапії*

- За наявності рецидиву після  $\geq 3$ -місячного курсу первинної терапії: призначення макролідів або доксицикліну на період, поки кількість клітин CD4 залишається на рівні  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (**АШ**).

*Показання для припинення постійної супресивної терапії (**СШ**)*

- Отримання терапії терміном не менше 3–4 місяців; *та*
- Кількість клітин CD4  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> впродовж останніх шести місяців.
- Деякі спеціалісти рекомендують припинення терапії лише після отримання документального підтвердження чотирикратного зниження титру антитіл (**СШ**).

**Інші рекомендації/коментарі**

- Рифампіцин є потужним активатором печінкових ферментів, при його застосуванні існує ризик виникнення значної взаємодії лікарських засобів, зокрема з АРВП (рекомендації щодо режиму дозування наведено у таблиці із дозування АМБП розділу «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу»).
- Під час вагітності у терапії першого ряду слід використовувати еритроміцин або альтернативний макролід (**АШ**) замість доксицикліну через профіль токсичності; цефалоспорины третього покоління можуть бути ефективними у терапії другого ряду.

**Літературні джерела**

1. Rose SR, Koehler JE. Chapter 236: Bartonella, including cat-scratch disease. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed.* Philadelphia, PA: Elsevier Press; 2020.
2. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med.* 1997;337:1876–1883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407154>.
3. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. Rochalimaea henselae infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA.* 1994;271:531–535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301768>.
4. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis.* 2003;37:559–566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905141>.

5. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010;51:131–140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20540619>.
6. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:909–920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2802010>.
7. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to «Rochalimaea henselae» antigen in suspected cat-scratch disease. 1992;339:1443–1445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351130>.
8. Lee SA, Plett SK, Luetkemeyer AF, et al. Bartonella quintana aortitis in a man with AIDS, diagnosed by needle biopsy and 16S rRNA gene amplification. *J Clin Microbiol*. 2015;53:2773–2776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063867>.
9. Larson AM, Dougherty MJ, Nowowiejski DJ, et al. Detection of Bartonella (Rochalimaea) quintana by routine acridine orange staining of broth blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:1492–1414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC264025/>.
10. Dumler JS, Carroll KC, Patel R. *Bartonella*. In: Carroll KC, Pfaller MA, Landry M, et al (eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 12th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2019.
11. Psarros G, Riddell J 4th, Gandhi T, Kauffman CA, Cinti SK. Bartonella henselae infections in solid organ transplant recipients: report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:111–121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22391473>.
12. Guerra LG, Neira CJ, Boman D, et al. Rapid response of AIDS-related bacillary angiomatosis to azithromycin. *Clin Infect Dis*. 1993;17:264–266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8399879>.
13. Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, et al. Bartonella endocarditis and pauci-immune glomerulonephritis: A case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2016;24:254–260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885316>.
14. Koehler JE, LeBoit PE, Egbert BM, Berger TG. Cutaneous vascular lesions and disseminated cat-scratch disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med*. 1988;109:449–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3415105>.
15. Riley LE, Tuomala RE. Bacillary angiomatosis in a pregnant patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Obstet Gynecol*. 1992;79:818–819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565376>.

## Сифіліс

(останні зміни внесено 17 грудня 2015 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Сифіліс асоціюється з підвищенням ризику передачі ВІЛ статевим шляхом (1, 2). Останнім часом спостерігають збільшення частоти захворюваності серед чоловіків у деяких містах США та у країнах Західної Європи (<http://www.cdc.gov/std/stats>) (3–8). Хоча наявність супутньої ВІЛ-інфекції, зокрема на пізній стадії, може впливати на діагностику, перебіг або лікування захворювання, збудником якого є *Treponema pallidum*, принципи лікування сифілісу є однаковими для людей з позитивним ВІЛ-статусом та неінфікованих ВІЛ пацієнтів (9–13).

### Клінічні прояви

Вплив ВІЛ-інфекції на різноманітні прояви сифілісу відзначено у багатьох клінічних звітах та ряді випадків, але масштабних досліджень проведено небагато. Дані декількох досліджень свідчать, що ВІЛ-інфекція може впливати на клінічні прояви сифілісу, призводячи до загострення клінічного перебігу із ризиком прискореного прогресування захворювання на сифіліс (10, 11, 14, 15). Сифіліс на ранній стадії ВІЛ-інфекції може бути причиною тимчасового зниження кількості клітин CD4 та підвищення рівня вірусного навантаження ВІЛ; інтенсивність цих проявів знижується при проведенні рекомендованого лікування сифілісу (16–20).

Часто першим клінічним проявом сифілісу є одиничний безболісний вузлик у місці контакту, який швидко перетворюється на виразку із утворенням класичного шанкру; проте у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можливе виникнення численних або нетипових шанкрів, а первинні ознаки можуть бути відсутні або залишатись непоміченими (10, 21).

Прогресування до вторинного сифілісу зазвичай відбувається через 2–8 тижнів після первинного ураження. Хоча у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із значним імунodefіцитом можливе швидше прогресування або тяжчий перебіг захворювання, клінічні прояви є подібними до таких неінфікованих ВІЛ пацієнтів. Прояви вторинного сифілісу охоплюють, буквально, усі системи органів. Найчастіше спостерігають макулярні, макулопапульозні, папулосквамозні або пустульозні ураження шкіри, подекуди на долонях та підшвах, які можуть супроводжуватись загальною лімфаденопатією, лихоманкою, нездужанням, анорексією, артралгіями та головним болем (11, 12, 19). Можливий також розвиток широких кондилом (вологі, пласкі, папульозні ураження у ділянках поперлості), що нагадують гострі кондиломи, зумовлені ВПЛ.

Злоякісний сифіліс – рідкісна маніфестація вторинного сифілісу, характеризується папулопустульозними ураженнями шкіри, які перетворюються на виразки із чіткими межами та темною центральною кіркою (22). Вторинний сифіліс, зокрема, пов'язаний із симптоматичним раннім нейросифілісом, може мати клінічну картину, подібну до гострої первинної ВІЛ-інфекції. Системні прояви, а також невогнищеві симптоми з боку ЦНС та аномалії СМР, як-от плеоцитоз лімфоцитів та незначне підвищення вмісту білка у СМР, є однаковими як при вторинному сифілісі, так і при гострій первинній ВІЛ-інфекції (14, 15, 21, 23–26). Ознаки та симптоми вторинного сифілісу можуть зберігатись протягом від кількох днів до кількох тижнів, до переходу у латентну або наступну стадію.

Перебіг латентного сифілісу характеризується відсутністю явних клінічних ознак і симптомів, однак прояви вторинного сифілісу здебільшого виявляють лише впродовж першого року після інфікування. Маніфестаціями третинного сифілісу зазвичай є серцево-судинний сифіліс та гумозний сифіліс, повільно прогресуюче захворювання, яке може вражати будь-яку систему органів.

На будь-якій стадії захворювання можливий розвиток нейросифілісу, що супроводжується різними клінічними проявами, як-от ураження функцій черепно-мозкових нервів, слухові або зорові порушення, інсульт, менінгіт, гостра або хронічна зміна психічного стану, втрата вібраційної чутливості. Прояви симптоматичного нейросифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів подібні до таких у неінфікованих ВІЛ осіб. Втім клінічні маніфестації нейросифілісу, як-от супутній увеїт та менінгіт, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть спостерігатися частіше (14, 15, 26–28).

## Діагностика

Темнопольна мікроскопія і тести для виявлення *T. pallidum* в ексудатах із вогнищ ураження або біоптатах тканин (зразки із забарвленням сріблом) є надійними методами діагностики раннього сифілісу. Хоча тести на пряме виявлення антигену *T. pallidum* більше не доступні на комерційному ринку, деякі лабораторії пропонують місцево розроблені і валідовані тести за методом ПЛР для прямого виявлення *T. pallidum*. Можливим є використання серологічних нетрепонемних тестів для діагностики сифілісу (наприклад, тесту Дослідницької лабораторії венеричних захворювань [Venereal Disease Research Laboratory, VDRL] та тесту швидких плазмових реактивів [rapid plasma reagin, RPR], трепонемних тестів (тобто, реакція імуофлюоресценції–абсорбції із блідю трепоневою [fluorescent treponemal antibody absorbed, FTA-ABS], тесту аглютинації *T. pallidum* [*T. pallidum* particle agglutination, TP-PA], ІФА та хемілюмінесцентного імунного аналізу [chemiluminescence immunoassays, CIA]).

*Коментар робочої групи: в Україні лабораторну діагностику сифілісу проводять відповідно до Стандарту медичної допомоги «Сифіліс», затвердженого наказом МОЗ України від 18.04.2023 №743.*

Серологічна діагностика сифілісу традиційно ґрунтується на первинних результатах аналізів для виявлення нетрепонемних антитіл із подальшим підтвердженням за допомогою трепонемних тестів (19, 29). Нещодавно окремими лабораторіями було запропоновано алгоритм скринінгу із початковим проведенням ІФА або СІА та подальшим проведенням кількісного визначення з використанням нетрепонемних тестів, якщо було отримано позитивний результат ІФА або СІА. Така стратегія дозволяє частіше ідентифікувати осіб, які вже отримували лікування сифілісу, ніж інфікованих осіб, які не отримували лікування (30).

При отриманні позитивного результату скринінгового трепонемного тесту та негативного результату кількісного нетрепонемного тесту слід провести другий трепонемний тест (із застосуванням інших антитіл) для підтвердження позитивного результату першого трепонемного тесту. При отриманні позитивного результату другого трепонемного тесту слід провести оцінювання поточних факторів ризику, зумовлених статевими стосунками, та попереднього анамнезу лікування сифілісу. У такому випадку для оцінювання наявності ранньої інфекції рекомендовано повторити нетрепонемний тест через 2–4 тижні після останнього можливого контакту. Особам, які раніше не отримували лікування, слід його запропонувати. Якщо анамнез або результати фізикального обстеження не свідчать про нещодавно набуту інфекцію (наприклад, наявність ранньої стадії сифілісу), особам, які раніше не отримували лікування, слід надати лікування від пізнього латентного сифілісу. Якщо отримано негативний результат другого трепонемного тесту, а ризик інфікування сифілісом низький, лікування не показано. У двох дослідженнях було продемонстровано, що високі кількісні показники індексу в тестах ІФА/СІА на трепонемах корелюють із позитивним результатом TP-PA; проте діапазон показників оптичної щільності відрізняється у різних трепонемних імунологічних тестів, а клінічна значущість цих результатів потребує подальшого дослідження (39, 40). Якщо ризик інфікування сифілісом високий (наприклад, популяція з високим ризиком або спільнота із значною поширеністю), рекомендовано проведення повторного нетрепонемного тесту через 2–4 тижні для оцінювання наявності ранньої інфекції. За відсутності неврологічних ознак або симптомів в осіб з реактивним результатом трепонемного тесту і нереактивним результатом нетрепонемного тесту ризик нейросифілісу є низьким (39, 41); дослідження зразків СМР не рекомендовано.

На ранній стадії захворювання (тобто за наявності первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів сифіліс підтверджують за допомогою тих саме діагностичних методів, як і у неінфікованих ВІЛ осіб; рекомендовано проведення темнопольної мікроскопії зразків ексудату з уражень шкіри та слизових оболонок, а також використання стандартних серологічних тестів. При проведенні тестів VDRL та RPR у ВІЛ-інфікованих пацієнтів титр може бути вищим, нижчим або готовим пізніше порівняно до результатів тестування неінфікованих ВІЛ пацієнтів із ранньою стадією сифілісу (33–37). Дані щодо відмінностей результатів при проведенні трепонемних тестів у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих ВІЛ пацієнтів відсутні (38), іноді можливе отримання хибнонегативних результатів серологічних тестів на виявлення сифілісу як у пацієнтів з ВІЛ, так і у неінфікованих ВІЛ осіб із підтвердженою інфекцією *T. pallidum* (36, 37). Отже, якщо за результатами серологічного тесту не підтверджено діагноз підозрюваного сифілісу, необхідним є призначення емпіричного лікування із проведенням подальших діагностичних досліджень, наприклад, повторного серологічного тестування через 2–4 тижні, виключення феномену «прозони», біопсії, темнопольної мікроскопії або тестування зразків з виразки за методом ПЛР.

Згідно визначення, в осіб із латентним сифілісом наявні серологічні ознаки сифілісу за відсутності клінічних проявів. Ранній латентний сифіліс визначають за наявністю ознак інфекції протягом попереднього року:

- задокументована сероконверсія або 4-кратне підвищення титру за результатами нетрепонемного тесту; *або*
- симптоми первинного чи вторинного сифілісу; *або*
- у сексуального партнера наявний первинний, вторинний чи латентний сифіліс (19).

Пізній латентний сифіліс визначається як сифіліс у людини, в якій відсутні докази інфікування протягом останнього року.

Необхідним є проведення обстеження усіх осіб, хворих на сифіліс; люди з ознаками або симптомами неврологічного захворювання (наприклад, порушенням функцій черепно-мозкових нервів, слуховими або офтальмологічними порушеннями, менінгітом, інсультом, зміною психічного стану) потребують обстеження на нейросифіліс. Людям, хворим на сифіліс, із скаргами на погіршення зору рекомендовано проведення негайного офтальмологічного обстеження, однак при сифілісі з ураженням ока може бути проведено стандартне дослідження СМР. Офтальмологічний сифіліс слід лікувати відповідно до рекомендацій з лікування нейросифілісу, незалежно від результатів досліджень СМР.

Проведення дослідження СМР рекомендоване у пацієнтів з ознаками неврологічних, слухових чи зорових порушень (наприклад, з іритом, увеїтом), відповідними симптомами, характерними для активного третинного сифілісу, або невдачею терапії, визначеною за результатами серологічного дослідження. За даними ряду досліджень, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на сифіліс, наявність клінічних порушень та відхилень у показниках СМР, що свідчать про нейросифіліс, пов'язана з кількістю клітин  $CD4 \leq 350$  клітин/мм<sup>3</sup>, окремо або у комбінації з титром  $RPR \geq 1:32$  (25, 26, 39, 40). Втім, за відсутності неврологічних симптомів, дослідження СМР не асоціюється із покращенням клінічного результату.

Результати лабораторного дослідження допомагають підтвердити діагноз, проте жоден тест не може бути використаний окремо для діагностики нейросифілісу. При отриманні реактивних результатів серологічних тестів та наявності неврологічних ознак і симптомів діагноз нейросифілісу залежить від комбінації тестів СМР (підрахунок клітин СМР або білка, а також СМР-VDRL). У людей з ранньою стадією сифілісу часто відзначають відхилення у показниках СМР (ліквору), і це не є показовим за відсутності неврологічних ознак або симптомів. При проведенні дослідження СМР можливе виявлення моноклеарного плеоцитозу (6–200 клітин/мм<sup>3</sup>), помірно підвищеної концентрації білка або реактивного результату СМР-VDRL.

У людей з ВІЛ-інфекцією кількість лейкоцитів у СМР може бути підвищеною ( $>5$  лейкоцитів/мм<sup>3</sup>); використання вищого порогового значення ( $>20$  лейкоцитів/мм<sup>3</sup>) може покращити специфічність діагностики нейросифілісу (31). В осіб з неврологічними ознаками або симптомами отримання реактивного результату дослідження СМР-VDRL (у зразку без контакту з кров'ю) вважається діагностичним показником нейросифілісу. Якщо результат тесту СМР-VDRL негативний, але результати серологічних тестів є реактивними, показник кількості клітин білку у СМР поза межами норми і наявні клінічні ознаки неврологічного ураження, рекомендовано призначення лікування нейросифілісу. За наявності неспецифічних неврологічних ознак і симптомів можна розглянути додаткове обстеження з використанням тесту FTA-ABS на СМР. Тест FTA-ABS на СМР є менш специфічним щодо виявлення нейросифілісу, ніж СМР-VDRL, але має високу чутливість; за відсутності неврологічних ознак і симптомів при отриманні негативного результату тесту FTA-ABS на СМР наявність нейросифілісу є малоімовірною (51, 52). При проведенні тесту RPR на СМР отримують велику кількість хибнонегативних результатів, тому використання цього дослідження не рекомендовано (53). Методи діагностики за методом ПЛР на сьогодні не рекомендовані для діагностики нейросифілісу.

### **Запобігання зараженню**

Підвищення частоти захворюваності на сифіліс серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів у США свідчить про важливість надання первинної профілактики сифілісу в цій популяції; її слід починати з регулярного консультування щодо безпечної сексуальної поведінки. Медичні працівники мають обговорювати з пацієнтом методи зниження ризику та рекомендувати специфічні заходи для запобігання зараженню ППСШ і поширенню ВІЛ-інфекції (19, 43–47). Проведення регулярного серологічного скринінгу для виявлення сифілісу з періодичністю принаймні один раз на рік рекомендовано для усіх сексуально активних ВІЛ-інфікованих пацієнтів, частіший скринінг (кожні 3–6 місяців) рекомендований за наявності декількох партнерів або випадкових сексуальних контактів (19, 48–50). Виявлення сифілісу у ВІЛ-інфікованого пацієнта свідчить про ризиковану поведінку, в такому випадку необхідне інтенсивне консультування з рекомендацією дотримання більш безпечних сексуальних практик. Пацієнти, які проходять скринінг або лікування сифілісу, також мають бути обстежені на наявність інших ППСШ, як-от хламідіоз і гонорея – у чоловіків, та хламідіоз, гонорея і трихомонади – у жінок (19, 51).

### **Профілактика захворювання**

При частому проведенні серологічного скринінгу можна виявити недавнє інфікування, іноді до розвитку інфекційних виразок. Лікування може запобігти прогресуванню захворювання і подальшій передачі партнеру.

За даними досліджень, проведених до появи ВІЛ, приблизно у третини партнерів пацієнтів, хворих на первинний сифіліс, захворювання розвивається протягом 30 днів після експозиції, а призначення емпіричного лікування до отримання результатів діагностичних тестів запобігає подальшому розвитку захворювання (52–55). У разі сексуального контакту із хворим на сифіліс (будь-якої стадії) необхідним є проведення клінічного оцінювання, серологічних досліджень та призначення емпіричного лікування відповідно до сучасних рекомендацій (19).

Слід враховувати, що при сексуальному контакті у 90-денний період до діагностування у партнера первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу, існує ризик інфікування навіть при отриманні негативного результату серологічного дослідження. У таких випадках необхідним є призначення емпіричного лікування (АII). За неможливості проведення негайного серологічного дослідження або подальшого обстеження у випадку експозиції в період  $>90$  днів до діагностування у партнера первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу, слід також призначити емпіричне лікування (АIII). При отриманні негативного результату серологічних тестів лікування не потрібне.



При отриманні позитивного результату серологічних тестів лікування має ґрунтуватися на клінічному та серологічному оцінюванні, а також врахуванні стадії сифілісу. Постійні сексуальні партнери осіб, що мають пізній латентний сифіліс, мають пройти клінічне та серологічне обстеження на сифіліс і отримати лікування за результатами обстеження. Сексуальні партнери інфікованих осіб, які належать до групи ризику інфікування, мають бути поінформовані про шляхи передачі і важливість проведення обстежень (19). Майбутні сексуальні партнери хворих на сифіліс також належать до групи ризику інфікування та мають бути конфіденційно поінформовані про шляхи передачі і необхідність обстеження:

- партнери, які мали сексуальний контакт протягом трьох місяців із визначенням тривалості симптомів в осіб з діагнозом первинного сифілісу;
- партнери, які мали сексуальний контакт протягом шести місяців із визначенням тривалості симптомів для пацієнтів із вторинним сифілісом;
- партнери, які мали сексуальний контакт протягом одного року для осіб із раннім латентним сифілісом.

## Лікування

*Коментар робочої групи: Penicillin G – торговельна назва і синонім бензилпеніциліну в англomовних країнах. Далі у тексті використовується міжнародна непатентована назва «бензилпеніцилін» і похідні.*

Лікування сифілісу у пацієнтів з ВІЛ таке саме, як і у неінфікованих ВІЛ осіб (13, 19, 34). У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігають відповідь на стандартну терапію. Проте рекомендовано проведення ретельнішого моніторингу, враховуючи підвищений ризик серологічної невдачі та виникнення неврологічних ускладнень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (15, 56, 57).

Бензатин бензилпеніцилін залишається препаратом вибору при лікуванні сифілісу незалежно від ВІЛ-статусу. ВІЛ-інфікованим пацієнтам із сифілісом ранньої стадії (первинним, вторинним або раннім латентним) слід одноразово в/м вводити 2,4 млн одиниць бензатин бензилпеніциліну (АІІ) (19). За наявними даними, введення амоксициліну із пробенецидом на додаток до бензатин бензилпеніциліну при ранньому сифілісі не асоціюється із покращенням клінічного результату (34). Пацієнтам з алергією на пеніцилін за відсутності гарантії дотримання рекомендованого режиму або подальшого спостереження слід проводити десенсибілізацію та вводити бензатин бензилпеніцилін (АІІІ). Ефективність альтернативних схем, до складу яких не входить пеніцилін, у терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів з раннім сифілісом достатньо не досліджено, отже, їх застосування не може бути рекомендовано у терапії першого ряду.

Незалежно від ВІЛ-статусу, застосування альтернативних схем можливе лише за умови проведення ретельного клінічного та серологічного моніторингу. Результати ряду ретроспективних досліджень свідчать про доцільність застосування доксицикліну в дозі 100 мг двічі на добу протягом 14 днів у терапії раннього сифілісу (ВІІ) (58, 59). Також було отримано обмежені дані клінічних досліджень, до яких було залучено здебільшого неінфікованих ВІЛ пацієнтів, щодо ефективності застосування цефтріаксону в дозі 1 г/добу в/м або в/в протягом 10–14 днів (ВІІ), але оптимальний режим дозування та тривалість терапії визначено не було (60). Одноразовий прийом азитроміцину в дозі 2 г є ефективним у терапії раннього сифілісу (61–63), проте є повідомлення про випадки хромосомних мутацій *T. pallidum*, пов'язаних з резистентністю до азитроміцину, та невдачі терапії; такі випадки є частішими серед ЧСЧ (64–69). Використання азитроміцину в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ранній сифіліс, вивчене недостатньо, його застосування має здійснюватись з обережністю та обмежуватись випадками неможливості застосування пеніциліну або доксицикліну (ВІІ).



Азитроміцин **не слід застосовувати** у терапії ЧСЧ або вагітних жінок (**АII**).

ВІЛ-інфікованим пацієнтам з пізнім латентним сифілісом, за відсутності ознак або симптомів нейросифілісу, рекомендовано призначення в/м ін'єкцій бензатин бензилпеніциліну в дозі 2,4 млн одиниць 3 рази на тиждень (**АII**). Альтернативна терапія ВІЛ-інфікованих пацієнтів із п/о застосуванням доксицикліну в дозі 100 мг двічі на добу протягом 28 днів достатньо не досліджена, отже, не може бути рекомендована для терапії першого ряду (**ВIII**). Враховуючи обмежені дані клінічних досліджень, біологічні та фармакологічні висновки, застосування цефтріаксону може бути ефективним, але оптимальний режим дозування і тривалість терапії визначено не було (70, 71). Якщо клінічна ситуація потребує застосування альтернативи пеніциліну, лікування слід проводити з ретельним клінічним та серологічним моніторингом.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з клінічними ознаками пізнього (третинного) сифілісу (серцево-судинного або гумозного) слід проводити дослідження СМР для виключення діагнозу нейросифілісу до початку лікування. Для лікування пізнього сифілісу рекомендовано призначення в/м ін'єкцій бензатин бензилпеніциліну в дозі 2,4 млн одиниць 3 рази на тиждень (**АII**) (19). Однак через складність лікування третинного сифілісу лікарям слід звернутись за консультацією до спеціалістів із інфекційних захворювань.

ВІЛ-інфікованим пацієнтам з нейросифілісом або офтальмологічними чи слуховими ураженнями слід вводити в/в водний розчин пеніциліну в дозі 18–24 млн одиниць на добу (по 3–4 млн одиниць, в/в, через кожні 4 години, чи у формі тривалої інфузії), протягом 10–14 днів (**АII**) або прокаїн пеніцилін (в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, один раз на добу) плюс пробенецид (в дозі 500 мг, п/о, 4 рази на добу), протягом 10–14 днів (**ВII**) (19, 25, 26). ВІЛ-інфікованим пацієнтам з алергією на сульфаніламідні препарати слід призначати пробенецид через ризик виникнення потенційної алергічної реакції (**АIII**).

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби бензатин бензилпеніцилін та прокаїн бензилпеніцилін не зареєстровано як монопрепарати, а тільки у комбінованих препаратах з торговими назвами Біцилін-5 (суміш бензатин бензилпеніциліну – 1,2 млн одиниць, прокаїн бензилпеніциліну – 300 тис. одиниць) і Біцилін-3 (суміш бензатин бензилпеніциліну – 200 тис. одиниць, бензилпеніциліну натрієвої солі – 200 тис. одиниць, прокаїн бензилпеніциліну – 200 тис. одиниць).*

Оскільки тривалість лікування нейросифілісу менша, ніж лікування латентного сифілісу пізньої стадії, доцільним є введення бензатин бензилпеніциліну в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, одноразово після завершення терапії нейросифілісу для забезпечення належної тривалості терапії (**СIII**) (19). При лікуванні хворих на нейросифіліс з алергією на пеніцилін рекомендовано проведення десенсибілізації. Проте було отримано обмежені дані щодо можливості альтернативного застосування цефтріаксону (в дозі 2 г/добу, в/в, протягом 10–14 днів) (**ВII**) (71). Належних дослідження з використання інших альтернативних схем лікування нейросифілісу не проводили. Рекомендації з лікування сифілісу було опубліковано у Настанові CDC з профілактики і лікування ПСШ 2015 року (19).

#### *Особливості початку АРТ*

Особливості початку АРТ у пацієнтів, хворих на сифіліс, відсутні. Зокрема, на сьогодні відсутні доказові дані щодо необхідності відтермінування АРТ до завершення лікування сифілісу. Виникнення СВІС, асоційованого із сифілісом та АРТ, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігають нечасто (72).

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

Клінічну та серологічну відповідь (чотирикратне зниження титру на момент терапії) при лікуванні ранніх стадій захворювання (первинного, вторинного та раннього латентного сифілісу) слід визначати через 3, 6, 9, 12 та 24 місяці після завершення терапії. Загалом клінічна і серологічна відповідь на терапію є однаковою у людей з ВІЛ та неінфікованих ВІЛ пацієнтів; проте можливі незначні відмінності, зокрема повільніша серологічна

відповідь у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (13, 19, 34, 73). До факторів, пов'язаних із серологічною відповіддю на лікування в осіб без ВІЛ-інфекції, відносять молодший вік, ранню стадію сифілісу та вищий показник титру RPR. При повторній появі клінічних ознак чи симптомів або виявленні стійкого чотирикратного підвищення нетрепонемних титрів впродовж понад двох тижнів слід розглянути можливість неефективності лікування чи повторного інфікування та скоригувати терапію відповідно до рекомендацій (див. підрозділ «Заходи на випадок невдачі терапії»).

*Коментар робочої групи: в Україні моніторинг відповіді на терапію сифілісу проводиться відповідно до наказу МОЗ України від 22.11.2013 №997 «Про затвердження Методичних рекомендацій “Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу”».*

Клінічні дані свідчать, що після ефективного лікування раннього сифілісу (як у ВІЛ-інфікованих, так і неінфікованих ВІЛ осіб) у 15–20% пацієнтів зберігається «серорезистентність», тобто відсутність досягнення чотирикратного зниження нетрепонемного титру, який використовують для визначення відповіді на лікування, через рік (19, 34). Наявність «серорезистентності», ймовірно, не свідчить про невдачу терапії. Серологічне визначення потенційного повторного інфікування має ґрунтуватись принаймні на чотирикратному підвищенні титру проти початкового показника, а також оцінюванні наявності ризику зараження сифілісом.

Для моніторингу відповіді на терапію пізнього латентного сифілісу слід проводити нетрепонемне серологічне тестування через 6, 12, 18 та 24 місяці, причому для підтвердження ефективності необхідним є отримання результату із принаймні чотирикратним зниженням титру впродовж 12–24 місяців лікування, якщо спочатку цей показник був високим ( $\geq 1:32$ ). Проте дані щодо визначення точної періодичності тестування для отримання належної серологічної відповіді обмежені. Більшість осіб з низькими титрами при пізньому латентному сифілісі залишаються серопозитивними після лікування, часто без досягнення чотирикратного зниження від початкового титру. При появі клінічних симптомів або збереженні чотирикратного перевищення титру нетрепонемних антитіл слід припустити невдачу терапії та скоригувати подальше лікування згідно рекомендацій (19). Можливість повторного інфікування має ґрунтуватись на анамнезі сексуальних стосунків та оцінюванні ризику.

Раннім індикатором відповіді на лікування нейросифілісу є зниження вмісту лімфоцитів у СМР. При дослідженні СМР за методом VDRL відповідь може спостерігатись пізніше. При початковому плеоцитозі дослідження СМР слід проводити кожні 6 місяців. Обмежені дані свідчать, що зміни показників СМР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть відбуватись повільніше, зокрема за наявності прогресуючої імуносупресії (14, 25). Якщо кількість клітин через 6 місяців не знижується або відсутня нормалізація вмісту лейкоцитів у СМР через 2 роки, слід розглянути доцільність повторного лікування. В осіб із нейросифілісом, які отримують АРТ, зниження титрів RPR у сироватці крові після лікування корелює з нормалізацією показників СМР.

Проведення АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на сифіліс, асоціюється із зниженням ризику серологічної невдачі лікування сифілісу (14), меншим ризиком розвитку нейросифілісу (14) та нормалізацією параметрів СМР, супроводжуваним зниженням титру RPR у сироватці крові після лікування (74).

Протягом перших 24 годин від початку лікування сифілісу можливе виникнення реакції Яриша-Герксгеймера – гострої фебрильної реакції, яка часто супроводжується головним болем та міалгією. Для контролю симптомів можливе призначення жарознижувальних засобів, але не доведено, що такий підхід сприятиме запобіганню реакції. Реакцію Яриша-Герксгеймера найчастіше спостерігають у пацієнтів з раннім сифілісом, при високих показниках титру нетрепонемних антитіл та попередньому отриманні пеніциліну (75). Пацієнтів слід попередити про можливість виникнення такої реакції, проінструктувати, що робити у цьому випадку, і поінформувати, що це не алергічна реакція на пеніцилін.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

В осіб із сифілісом ранньої стадії слід розглянути доцільність проведення повторного лікування за наявності:

- 1) стійких або рецидивуючих клінічних ознак чи симптомів захворювання;
- 2) стійкого чотирикратного підвищення нетрепонемних титрів у сироватці крові після початкового чотирикратного зниження внаслідок проведеного лікування.

Оцінювання потенційного повторного зараження має ґрунтуватися на анамнезі сексуальних контактів та виявленні ризику сифілісу, включаючи інформацію про сексуального партнера з ознаками чи симптомами або нещодавнім лікуванням сифілісу. За даними одного дослідження, у 6% ЧСЧ повторно було виявлено сифіліс ранньої стадії протягом двох років після первинного зараження; наявність ВІЛ-інфекції, декількох сексуальних партнерів та приналежність до негроїдної раси асоціювалися з підвищеним ризиком повторного інфікування (10). Серологічну відповідь слід порівнювати з титром під час лікування. Проте оцінювання серологічної відповіді на лікування може бути ускладненим, оскільки остаточні критерії ефективності або невдачі лікування встановлено не було. Люди з ВІЛ можуть мати підвищений ризик невдачі лікування, але ступінь такого ризику точно не визначено та, ймовірно, він буде низьким (19, 30, 69).

Оскільки важко підтвердити наявність повторного інфікування або виключити невдачу терапії, доцільним є проведення дослідження СМР та призначення повторної терапії пацієнтам, які відповідають наведеним вище критеріям. Якщо результати дослідження СМР не підтверджують діагноз нейросифілісу, слід призначати бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, один раз на тиждень, протягом трьох тижнів (ВІІІ). Відсутність чотирикратного зниження титру нетрепонемних антитіл через 6–12 місяців після завершення лікування раннього сифілісу може свідчити про невдачу терапії, але, за даними клінічних досліджень, незалежно від ВІЛ-статусу, >15% осіб з раннім сифілісом після отримання рекомендованої терапії не досягають чотирикратного зниження титру нетрепонемних антитіл, тобто визначеного критерію відповіді на лікування через один рік (34). За відсутності досягнення відповідного показника титру за результатами дослідження СМР після повторного лікування, доцільність проведення подальших досліджень СМР або терапії не визначено, але зазвичай не рекомендовано. В осіб з рецидивуючими ознаками і симптомами первинного чи вторинного сифілісу або чотирикратним підвищенням нетрепонемних титрів протягом останнього року за наявності високого ризику повторного зараження сифілісом можна розглянути призначення лікування (бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м) без дослідження СМР (за відсутності ознак або симптомів нейросифілісу), супроводжуючи його ретельним клінічним моніторингом (СІІІ). Особи, які отримують лікування пізнього латентного сифілісу, мають пройти обстеження СМР та отримати повторне лікування за наявності клінічних ознак чи симптомів сифілісу або стійкого чотирикратного підвищення нетрепонемних титрів у сироватці крові при низькому ризику інфікування; також слід розглянути призначення повторного лікування за відсутності належної серологічної відповіді (тобто зниження початково високого  $[\geq 1:32]$  титру нетрепонемного тесту менш ніж у чотири рази) протягом 12–24 місяців терапії. Якщо за результатами дослідження СМР підтверджують ураження ЦНС, повторну терапію слід проводити відповідно до рекомендацій з лікування нейросифілісу. Особи з показниками СМР у межах норми мають отримати три в/м ін'єкції бензатин бензилпеніциліну в дозі 2,4 млн одиниць з інтервалом в один тиждень (ВІІІ). Як і у випадках раннього сифілісу, доцільність проведення повторного дослідження СМР або призначення додаткової терапії не підтверджено і зазвичай не рекомендовано. В осіб з ознаками і симптомами первинного чи вторинного сифілісу або чотирикратним підвищенням нетрепонемних титрів протягом останнього року за наявності високого ризику повторного зараження сифілісом можна розглянути призначення лікування (бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м) без дослідження СМР (за відсутності ознак або симптомів нейросифілісу), супроводжуючи його ретельним клінічним моніторингом (СІІІ).

Якщо кількість клітин через 6 місяців не знижується або відсутня нормалізація вмісту лейкоцитів у СМР через 2 роки, слід розглянути доцільність повторного лікування (19).

### **Профілактика рецидиву**

Дані щодо необхідності проведення вторинної профілактики або постійної підтримувальної протимікробної терапії сифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відсутні. Було продемонстровано відсутність ефективності цілеспрямованого масового лікування популяції, що належить до групи високого ризику, отже, проведення такої терапії не рекомендовано (76). Застосування азитроміцину для вторинної профілактики не рекомендовано через наявність повідомлень про випадки невдачі терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та виникнення хромосомних мутацій, асоційованих з резистентністю *T. pallidum* до макролідів (64–66, 68, 69). За даними невеликого пілотного дослідження, призначення щоденної профілактики із застосуванням доксицикліну сприяє зниженню рівня захворюваності на сифіліс серед ЧСЧ з ВІЛ (91).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Скринінг для виявлення сифілісу слід проводити у жінок під час першого відвідування у зв'язку з вагітністю. У громадах і популяціях з високим рівнем поширеності сифілісу та у жінок з високим ризиком інфікування серологічне дослідження також слід проводити двічі у третьому триместрі (оптимально – на 28–32-му тижні вагітності) і під час пологів (19). Скринінгове обстеження на сифіліс також слід проводити і в закладах, які надають періодичну допомогу вагітним жінкам з групи високого ризику, зокрема у відділеннях невідкладної допомоги, тюрмах та виправних закладах. Вагітним жінкам з реактивними результатами трепонемних скринінгових тестів слід провести додаткове кількісне тестування з використанням нетрепонемних тестів, оскільки показник титру є важливим для моніторингу відповіді на лікування. Якщо для передпологового скринінгу на сифіліс використовують трепонемний тест ІФА або СІА, усі позитивні результати ІФА/СІА мають бути підтверджені кількісним нетрепонемним тестом (RPR або VDRL). При отриманні негативного результату нетрепонемного тесту і виключенні прозонової реакції результат вважають суперечливим; слід провести другий трепонемний тест, бажано з використанням того ж зразку (див. вище підрозділ «Діагностика»). Жодну дитину не слід випускати з лікарні без підтвердження серологічного статусу матері, визначеного принаймні один раз впродовж вагітності (77). Усім жінкам, вагітність яких завершилась мертвонародженням після 20-го тижня, також слід проводити тестування на сифіліс.

***Коментар робочої групи:** згідно чинної на момент розробки клінічної настанови нормативної бази, скринінг усіх вагітних проводять при взятті на облік та на 28–30-му тижнях вагітності. Лікування проводять спільно з дерматовенерологом. Ізоляція породіллі не потрібна (клінічний протокол «Перинатальні інфекції»).*

Ризик інфікування плода та несприятливого результату вагітності при сифілісі, лікування якого не проводили, є найвищим у випадках первинного, вторинного і раннього латентного сифілісу та знижується із збільшенням тривалості інфекції. Вагітність не впливає клінічний перебіг, прояви або результати діагностичних тестів на сифіліс у дорослих. Наявність супутнього сифілісу призводить до підвищення ризику перинатального інфікування плода ВІЛ (78–83).

Вагітних жінок з реактивним результатом серологічного дослідження на сифіліс слід вважати інфікованими, якщо у медичній картці чітко не зазначено належну історію лікування та результати послідовних серологічних тестів із відповідним зниженням титру антитіл згідно стадії сифілісу. Загалом ризик пренатального інфікування плода або набуття вродженого сифілісу під час пологів пов'язаний з кількісним нетрепонемним титром матері,

особливо якщо цей показник сягає  $\geq 1:8$ . Наявність стійких низьких рівнів нетрепонемних титрів антитіл після задокументованого лікування відповідної стадії інфекції може не потребувати додаткового лікування; однак підвищення або наявність стабільно високих титрів антитіл може свідчити про повторне зараження або неефективність лікування, тому слід розглянути призначення лікування (19).

Для лікування сифілісу під час вагітності рекомендовано призначення пеніциліну. Терапію слід проводити із дотриманням режиму, рекомендованого для невагітних ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Пеніцилін є ефективним у запобіганні інфікування плода та лікування плода у разі зараження, але наявні дані є недостатніми для визначення оптимального режиму застосування пеніциліну (84). Існують певні свідчення на користь додаткової терапії вагітних неінфікованих ВІЛ жінок, хворих на ранній сифіліс: повторне в/м введення бензатин бензилпеніциліну в дозі 2,4 млн одиниць через один тиждень після першої ін'єкції у жінок з первинним, вторинним та раннім латентним сифілісом (19, 85, 86). Враховуючи сумніви щодо ефективності стандартної терапії вагітних жінок, не інфікованих ВІЛ, слід розглянути доцільність повторного введення бензатин бензилпеніциліну через один тиждень ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам (ВІІІ).

Ефективність та безпечність застосування альтернатив пеніциліну в терапії сифілісу під час вагітності або для запобігання інфікуванню плода не доведено. У вагітних жінок з алергією на пеніцилін в анамнезі слід проводити десенсибілізацію перед введенням пеніциліну (АІІІ) (19). Еритромицин та азитроміцин не є надійними засобами лікування інфекції у матері або плода (АІІ); тетрацикліни не слід застосовувати під час вагітності через їх гепатотоксичний вплив та потемніння кісток і зубів плода (АІІ) (81, 87). Дані щодо застосування цефтріаксону (88) для лікування захворювання у матері та запобігання вродженому сифілісу є недостатніми (ВІІІ).

Розвиток реакції Яриша-Герксгеймера при лікуванні сифілісу у другій половині вагітності може спровокувати передчасні пологи та дистрес-синдром плода (89). Вагітним жінкам слід рекомендувати негайно звернутись до акушера-гінеколога, якщо після лікування вони відчувають перейми або зменшення рухів плода. При лікуванні сифілісу у другій половині вагітності слід проводити УЗД плода для виявлення вродженого сифілісу, але необхідність проведення такого дослідження не є приводом для відтермінування початку терапії. Ознаки ураження сифілісом плода або плаценти, виявлені за результатами УЗД, свідчать про зростання ризику невдачі лікування плода (90). У таких випадках необхідні консультації із спеціалістом-акушером. Дані для розробки специфічних рекомендацій у таких ситуаціях є недостатніми. У період після 20-го тижня вагітності слід розглянути доцільність проведення моніторингу плода та скорочень матки протягом 24 годин після початку лікування раннього сифілісу, якщо результати УЗД свідчать про інфікування плода.

При отриманні жінкою лікування сифілісу необхідним є проведення повторного серологічного визначення титру антитіл у третьому триместрі та перед пологами. Дані щодо результатів нетрепонемного серологічного тесту після належної терапії сифілісу із врахуванням терміну вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок є недостатніми. У жінок з групи підвищеного ризику повторного інфікування титр нетрепонемних антитіл слід визначати щомісячно. Клінічні ознаки і титр нетрепонемних антитіл мають відповідати стадії захворювання, хоча більшість жінок народжують до остаточного визначення серологічної відповіді. Існує значний ризик неефективності терапії, якщо жінка народжує раніше, ніж через 30 днів від початку лікування, в неї наявні клінічні ознаки інфекції або якщо титр антитіл у матері перевищує більш ніж у чотири рази показник до початку лікування (19). Лікар, що спостерігає новонародженого, має бути поінформований про серологічний статус матері та статус лікування для забезпечення належного оцінювання і лікування немовляти.

## Рекомендації з профілактики та лікування інфекції, збудником якої є *Treponema pallidum* (сифіліс)

### Емпіричне лікування в очікуванні результатів тестів, рекомендоване для профілактики захворювання у випадку експозиції при статевих стосунках

#### Показання для лікування

- Сексуальні контакти у період 90 днів до діагностування первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу у партнера, навіть за умови отримання негативних результатів серологічного тестування (АІІ).
- Сексуальні контакти у період >90 днів до діагностування у партнера сифілісу за неможливості негайного проведення серологічного дослідження чи подальшого обстеження (АІІІ).

#### Лікування

- Таке саме, як і на ранній стадії сифілісу (див. нижче).

### Загальні рекомендації з лікування сифілісу

- Ефективність альтернатив пеніциліну в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів належним чином не досліджено, при їхньому застосуванні слід проводити ретельний клінічний та серологічний моніторинг.
- Реакція Яриша-Герксгеймера є гострою фебрильною реакцією, яка часто супроводжується головним болем і міалгією; її виникнення можливе протягом перших 24 годин після початку лікування раннього сифілісу. Реакція виникає частіше в осіб на ранніх стадіях сифілісу, за наявності високих показників нетрепонемних титрів антитіл та анамнезу попереднього лікування із застосуванням пеніциліну. Пацієнти мають бути попереджені про цю реакцію і поінформовані, що це не алергічна реакція на пеніцилін.

### Рекомендоване лікування з урахуванням стадії захворювання

#### Рання стадія (первинний, вторинний та ранній латентний сифіліс)

##### Рекомендована схема

- Бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, одноразово (АІІ).

##### Альтернативні схеми (для пацієнтів з алергією на пеніцилін)

- Доксидиклін в дозі 100 мг, п/о, двічі на добу, протягом 14 днів (ВІІ); або
- Цефтріаксон в дозі 1 г, в/м або в/в, щоденно, протягом 10–14 днів (ВІІ); або
- Азитроміцин в дозі 2 г, п/о, одноразово (ВІІ).

**Примітка.** Є повідомлення про хромосомні мутації та невдачі терапії, асоційовані із використанням азитроміцину. Азитроміцин слід застосовувати з обережністю за неможливості призначення пеніциліну або доксицикліну. Азитроміцин **не рекомендований** до застосування у ЧСЧ або жінок під час вагітності (АІІ).

Пацієнтам з алергією на пеніцилін, за відсутності гарантії дотримання рекомендованого режиму терапії або подальшого спостереження слід проводити десенсибілізацію та призначати бензатин бензилпеніцилін.

Для вагітних жінок з раннім сифілісом можна розглянути можливість призначення другої ін'єкції бензатин бензилпеніциліну в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, через один тиждень (ВІІ).

#### Пізній латентний сифіліс (тривалість захворювання >1 рік або невідома; ознаки нейросифілісу відсутні)

##### Рекомендована схема

- Бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, один раз на тиждень, тричі (АІІ).

*Альтернативна схема (для пацієнтів з алергією на пеніцилін)*

- Доксидиклін в дозі 100 мг, п/о, двічі на добу, протягом 28 днів (**ВІІ**).

**Примітка.** Пацієнтам з алергією на пеніцилін, за відсутності гарантії дотримання рекомендованого режиму терапії або подальшого спостереження слід проводити десенсибілізацію та призначати бензатин бензилпеніцилін.

*Пізні стадії сифілісу (третинний сифіліс – серцево-судинний або гумозний сифіліс)*

- Дослідження СМР для виключення діагнозу нейросифілісу та консультація із спеціалістом з інфекційних захворювань для призначення належного лікування.

*Рекомендована схема*

- Бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, один раз на тиждень, тричі (**АІІ**).

*Нейросифіліс (захворювання з ураженням органів слуху або зору)*

*Рекомендована схема*

- Водний розчин пеніциліну в дозі 18–24 млн одиниць на добу із в/в введенням по 3–4 млн одиниць через кожні 4 години або шляхом тривалої в/в інфузії, протягом 10–14 днів (**АІІ**) +/- бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, одноразово після завершення в/в терапії (**СІІ**).
- Пацієнтам з алергією на сульфаніламід **не слід** призначати пробенецид, отже, схема, заснована на прокаїн пеніциліні, не рекомендована до застосування у таких пацієнтів (**АІІІ**).

*Альтернативна схема (для пацієнтів з алергією на пеніцилін)*

- Десенсибілізація є найкращим методом; за неможливості її проведення, слід призначати цефтріаксон в дозі 2 г, в/м або в/в, щоденно, протягом 10–14 (**ВІІ**).

## Літературні джерела

1. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999;75(1):3–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448335>.
2. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis.* 2001;28(10):579–597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689757>.
3. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis.* 2000;27(1):53–59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654870>.
4. Torian LV, Makki HA, Menzies IB, Murrill CS, Weisfuse IB. HIV infection in men who have sex with men, New York City Department of Health sexually transmitted disease clinics, 1990-1999: a decade of serosurveillance finds that racial disparities and associations between HIV and gonorrhea persist. *Sex Transm Dis.* 2002;29(2):73–78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818891>.
5. Stolte IG, Dukers NH, de Wit JB, Fennema JS, Coutinho RA. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. *Sex Transm Infect.* 2001;77(3):184–186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402225>.
6. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis.* 2005;32(10 Suppl):S4–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205291>.

7. Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, et al. A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City: association With HIV infection. *Sex Transm Dis.* 2004;31(10):581–587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15388994>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of syphilis among men who have sex with men – Southern California, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(7):117–120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11393490>.
9. Calza L, Manfredi R, Marinacci G, Tadolini M, Fortunato L, Chiodo F. Efficacy of penicillin G benzathine as antimicrobial treatment of cutaneous secondary syphilis in patients with HIV infection. *J Chemother.* 2002;14(5):533–534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12462435>.
10. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW, 3rd. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis.* 2001;28(8):448–454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473216>.
11. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med.* 1990;113(11):872–881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240901>.
12. Radolf JD, Kaplan RP. Unusual manifestations of secondary syphilis and abnormal humoral immune response to *Treponema pallidum* antigens in a homosexual man with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(2 Pt 2):423–428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2963840>.
13. Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(Suppl 3):S110–128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080265>.
14. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008;22(10):1145–1151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525260>.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men – four cities, United States, January 2002 – June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(25):625–628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597693>.
16. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.* 2004;18(15):2075–2079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577629>.
17. Modjarrad K, Vermund SH. Effect of treating co-infections on HIV-1 viral load: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(7):455–463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610327>.
18. Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(3):356–359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159654>.
19. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1–110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
20. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis.* 2006;33(3):143–148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505739>.



21. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis.* 2001;28(3):158–165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289198>.
22. Dourmishev LA, Popov JM, Rusinova D. Paraneoplastic dermatomyositis associated with testicular cancer: a case report and literature review. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2010;19(1):39–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20372774>.
23. Bayne LL, Schmidley JW, Goodin DS. Acute syphilitic meningitis. Its occurrence after clinical and serologic cure of secondary syphilis with penicillin G. *Arch Neurol.* 1986;43(2):137–138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3947251>.
24. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, Lukehart SA. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med.* 1987;316(25):1587–1589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3587291>.
25. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004;189(3):369–376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745693>.
26. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis.* 2004;38(7):1001–1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034833>.
27. Biotti D, Bidot S, Mahy S, et al. Ocular syphilis and HIV infection. *Sex Transm Dis.* 2010;37(1):41–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118676>.
28. Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. *Sex Transm Infect.* 2011;87(1):4–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798396>.
29. Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect.* 1999;1(12):1035–1049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617935>.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening – five laboratories, United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(5):133–137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307823>.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening – four laboratories, New York City, 2005–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(32):872–875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701877>.
32. Wohrl S, Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(4):335–339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874420>.
33. Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC, Hook EW, 3rd. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1992;165(6):1124–1126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583332>.
34. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(5):307–314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9235493>.
35. Augenbraun MH, DeHovitz JA, Feldman J, Clarke L, Landesman S, Minkoff HM. Biological false-positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1994;19(6):1040–1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888531>.

36. Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma. A diagnostic dilemma. *Ann Intern Med.* 1987;107(4):492–495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3307583>.
37. Kingston AA, Vujevich J, Shapiro M, et al. Seronegative secondary syphilis in 2 patients coinfecting with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2005;141(4):431–433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837859>.
38. Augenbraun M, Rolfs R, Johnson R, Joesoef R, Pope V. Treponemal specific tests for the serodiagnosis of syphilis. Syphilis and HIV Study Group. *Sex Transm Dis.* 1998;25(10):549–552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858352>.
39. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2007;34(3):141–144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865051>.
40. Ghanem KG. Sensitivity and specificity of lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms reply. *Clin Infect Dis.* 2009;49:162–163. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187028>.
41. Marra CM. Deja vu all over again: when to perform a lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis.* 2007;34(3):145–146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325601>.
42. Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, Jove DF, Lopez B, Schroeter AL. Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med.* 1978;138(2):252–255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/343742>.
43. Rietmeijer CA. Risk reduction counselling for prevention of sexually transmitted infections: how it works and how to make it work. *Sex Transm Infect.* 2007;83(1):2–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283359>.
44. Force USPST. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):491–496, W495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838729>.
45. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM, Jr., et al. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. *JAMA.* 1998;280(13):1161–1167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9777816>.
46. Richardson JL, Milam J, Stoyanoff S, et al. Using patient risk indicators to plan prevention strategies in the clinical care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(Suppl 2):S88–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385904>.
47. Fisher JD, Cornman DH, Osborn CY, Amico KR, Fisher WA, Friedland GA. Clinician-initiated HIV risk reduction intervention for HIV-positive persons: Formative Research, Acceptability, and Fidelity of the Options Project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(Suppl 2):S78–87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385903>.
48. Branger J, van der Meer JT, van Ketel RJ, Jurriaans S, Prins JM. High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening. *Sex Transm Dis.* 2009;36(2):84–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18971797>.
49. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):651–681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640227>.

50. CDC, HRSA NIH, HIVMA/IDSA, and the HIV Prevention in Clinical Care Working Group. Recommendations for incorporating human immunodeficiency virus (HIV) prevention into the medical care of persons living with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;38(1):104–121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679456>.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-9):1–83; quiz CE1–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987617>.
52. Moore MB, Jr., Price EV, Knox JM, Elgin LW. Epidemiologic Treatment of Contacts to Infectious Syphilis. *Public Health Rep*. 1963;78:966–970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14084872>.
53. Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, Brown WJ. Therapy for incubating syphilis. Effectiveness of gonorrhea treatment. *JAMA*. 1971;218(5):711–713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5171497>.
54. Schober PC, Gabriel G, White P, Felton WF, Thin RN. How infectious is syphilis? *Br J Vener Dis*. 1983;59(4):217–219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6871650>.
55. Hook EW, 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med*. 1992;326(16):1060–1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549153>.
56. Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med*. 1995;99(1):55–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7598143>.
57. Walter T, Lebouche B, Mialhes P, et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2006;43(6):787–790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912958>.
58. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):e45–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477545>.
59. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med*. 2008;121(10):903–908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823862>.
60. Hook EW, 3rd, Roddy RE, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis*. 1988;158(4):881–884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3171231>.
61. Kiddugavu MG, Kiwanuka N, Wawer MJ, et al. Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sex Transm Dis*. 2005;32(1):1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15614114>.
62. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1236–1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177249>.
63. Hook EW, 3rd, Behets F, Van Damme K, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1729–1735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20402591>.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Azithromycin treatment failures in syphilis infections – San Francisco, California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(9):197–198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017376>.

65. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*. 2004;351(2):154–158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247355>.
66. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000–2004. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):337–345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392078>.
67. Martin IE, Tsang RS, Sutherland K, et al. Molecular characterization of syphilis in patients in Canada: azithromycin resistance and detection of *Treponema pallidum* DNA in whole-blood samples versus ulcerative swabs. *J Clin Microbiol*. 2009;47(6):1668–1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339468>.
68. Wu H, Chang SY, Lee NY, et al. Evaluation of macrolide resistance and enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* in patients with syphilis in Taiwan: a prospective multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2012;50(7):2299–2304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518868>.
69. Chen CY, Chi KH, Pillay A, Nachamkin E, Su JR, Ballard RC. Detection of the A2058G and A2059G 23S rRNA Gene Point Mutations Associated with Azithromycin Resistance in *Treponema pallidum* by Use of a TaqMan Real-Time Multiplex PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2013;51(3):908–913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284026>.
70. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1992;93(5):481–488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1442850>.
71. Smith NH, Musher DM, Huang DB, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS*. 2004;15(5):328–332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117503>.
72. Bernal E, Munoz A, del Mar Ortiz M, Cano A. Syphilitic panuveitis in an HIV-infected patient after immune restoration. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8):487–489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406524>.
73. Long CM, Klausner JD, Leon S, et al. Syphilis treatment and HIV infection in a population-based study of persons at high risk for sexually transmitted disease/HIV infection in Lima, Peru. *Sex Transm Dis*. 2006;33(3):151–155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508525>.
74. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):893–899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715154>.
75. Yang CJ, Lee NY, Lin YH, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the HIV-infection epidemic: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):976–979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825309>.
76. Rekart ML, Patrick DM, Chakraborty B, et al. Targeted mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *Lancet*. 2003;361(9354):313–314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559870>.
77. Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect*. 2000;76(2):73–79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858706>.
78. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ*. 2004;82(6):433–438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356936>.



79. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS*. 1998;12(5):513–520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543450>.
80. Lee MJ, Hallmark RJ, Frenkel LM, Del Priore G. Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;63(3):247–252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989893>.
81. Wendel GD, Jr., Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 2):S200–209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353207>.
82. Kreitchmann R, Fuchs SC, Suffert T, Preussler G. Perinatal HIV-1 transmission among low income women participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study. *BJOG*. 2004;111(6):579–584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198786>.
83. Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *AIDS*. 2006;20(14):1869–1877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954728>.
84. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686978>.
85. Donders GG, Desmyter J, Hoofst P, Dewet GH. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative African women. *Sex Transm Dis*. 1997;24(2):94–101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111755>.
86. Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):569–573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904625>.
87. Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):714–718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634646>.
88. Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Transm Dis*. 2005; 32(8):495–498. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041252>.
89. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD, Jr. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1990;75(3 Pt 1):375–380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2304710>.
90. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD, Jr. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol*. 2001;97(6):947–953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384701>.

## Кандидоз з ураженням шкіри та слизових оболонок

(останні зміни внесено 26 травня 2020 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто спостерігають орофарингеальний кандидоз та кандидоз стравоходу (1, 2). Здебільшого збудником захворювання є *Candida albicans*. Розвиток орофарингеального кандидозу та кандидозу стравоходу є індикатором імунодефіциту і найчастіше його відзначають у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, при цьому захворювання стравоходу зазвичай спостерігають за нижчого рівня клітин CD4, ніж орофарингеальне захворювання (1, 2). І навпаки, вагінальний кандидоз (окремий випадок або рецидивуюче захворювання) часто спостерігають у здорових дорослих жінок, і його наявність не є свідченням ВІЛ-інфекції. Завдяки впровадженню вискоєфективної АРТ значно знизилась частота виникнення орофарингеального кандидозу та кандидозу стравоходу, а також суттєво зменшилась кількість випадків стійкого захворювання.

Наявність резистентності до флуконазолу (або препаратів групи азолів) є, переважно, наслідком попереднього прийому флуконазолу (або інших препаратів групи азолів), зокрема при багаторазовому призначенні і довготривалому прийомі (3–5). У таких випадках резистентність мікроорганізмів виду *C. albicans* асоціюється із поступовою появою інших представників цього роду, зокрема *Candida glabrata*, що призводить до стійкого кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з прогресуючим імунодефіцитом та низькою кількістю клітин CD4 (3, 6).

### Клінічні прояви

Орофарингеальний кандидоз супроводжується наявністю безболісних білих кремоподібних бляшок на слизових оболонках щік, м'якого чи твердого піднебіння, ротової порожнини та глотки або нальотом на поверхні язика. Такий наліт легко видаляється шпателем для язика або іншим інструментом. Рідше спостерігають еритематозні плями без білого нальоту на передній чи задній частині верхнього піднебіння або на язичку. Мікроорганізми роду *Candida* також можуть бути причиною ангулярного хейліту.

Симптомами кандидозу стравоходу зазвичай є загродинний пекучий біль або дискомфорт та біль при ковтанні; інколи кандидоз стравоходу може мати безсимптомний перебіг. При ендоскопічному обстеженні виявляють білі бляшки, подібні до таких при орофарингеальному кандидозі. Інколи бляшки можуть збільшуватись, утворюючи поверхневі виразки слизових оболонок стравоходу із центральним або периферичним білуватим ексудатом.

У ВІЛ-інфікованих жінок із захворюванням ранньої стадії ознаки вагініту при ураженні мікроорганізмами роду *Candida* є такими ж, як у неінфікованих ВІЛ жінок: спостерігають наявність білих вагінальних виділень, асоційованих із свербіжем слизових оболонок від низького до середнього ступеня тяжкості, що супроводжується спорадичними рецидивами. У жінок із прогресуючим імунодефіцитом можливий важчий перебіг захворювання та частіші рецидиви. На відміну від орофарингеального кандидозу, вагінальний кандидоз спостерігають рідше, іноді він нечутливий до лікування препаратами групи азолів.

### Діагностика

Орофарингеальний кандидоз зазвичай діагностують за клінічними симптомами, а саме – за характерним зовнішнім виглядом уражень. На відміну від волосистої лейкоплакії язика, білий наліт при орофарингеальному кандидозі легко видаляється зі слизових оболонок. За необхідності лабораторного підтвердження, можливим є проведення мікроскопічного дослідження зразків зі слизових оболонок, оброблених гідроксидом калію, для виявлення характерних грибів або гіфів. Для визначення наявності виду *Candida* проводять культуральне дослідження ексудату.

Для встановлення діагнозу кандидозу стравоходу необхідним є проведення безпосередньої ендоскопічної візуалізації уражень із гістологічною демонстрацією характерних грибів роду *Candida* у тканинах та підтвердженням результатами культурального дослідження з ідентифікацією збудника. Діагноз часто встановлюють емпірично із врахуванням симптомів та відповіді на терапію або за результатами візуалізації уражень і дослідження мазка чи зіскобу без гістологічного визначення.

Вагінальний кандидоз зазвичай діагностують із врахуванням клінічної картини та наявності характерних бластул та грибів із гіфами у вагінальному секреті, виявлених за результатами мікроскопічного дослідження зразків, оброблених гідроксидом калію. Культуральне підтвердження рідко є необхідним, але результати цього дослідження можуть забезпечити додаткову інформацію. Самодіагностика вагініту є ненадійною; проведення мікроскопічного та культурального дослідження потрібні для уникнення зайвого лікування.

### **Запобігання зараженню**

Мікроорганізми роду *Candida* входять до складу нормальної мікрофлори слизових оболонок здорової людини. Способи для запобігання зараженню цими грибами відсутні.

### **Профілактика захворювання**

За даними проспективних контрольованих досліджень, флуконазол знижує ризик кандидозу слизових оболонок (тобто орофарингеального кандидозу, кандидозу стравоходу та вагінального кандидозу) у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (7–10). Проте проведення планової первинної профілактики не рекомендовано, оскільки кандидоз слизових оболонок не є важким захворюванням і не асоціюється із смертністю, а лікування є високоефективним. Наслідками первинної протигрибкової профілактики можуть бути захворювання, спричинені резистентними до препаратів штамми *Candida*, та значні взаємодії лікарських засобів. До того ж довготривала профілактика із застосуванням засобів для перорального прийому є дороговартісною. Таким чином, впровадження планової первинної профілактики **не рекомендовано (AIII)**.

### **Лікування**

Флуконазол для перорального прийому є ефективним, за даними окремих досліджень його ефективність при лікуванні орофарингеального кандидозу вища проти засобів для зовнішнього застосування. До того ж застосування флуконазолу для перорального прийому є зручнішим, ніж для зовнішнього використання, і у такій формі препарат має кращий профіль переносимості. Таким чином, при лікуванні орофарингеального кандидозу перевагу слід надавати флуконазолу (**AI**) (11).

Застосування зовнішніх засобів, а не системних препаратів для перорального прийому, знижує системний вплив, ризик виникнення взаємодії лікарських засобів та системних побічних реакцій, а також, ймовірно, зменшує ризик розвитку вторинної резистентності до протигрибкових препаратів. При орофарингеальному кандидозі низького–середнього ступеня тяжкості доцільним є призначення лікарських засобів для зовнішнього застосування, зокрема міконазолу (у формі мукоадгезивних защічних таблеток в дозі 50 мг, один раз на добу) (**BI**) або клотримазолу (у формі пастилок, 5 разів на добу) (**BI**). За даними багатоцентрового рандомізованого дослідження із залученням ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ефективність аплікації міконазолу в зоні іклової ямки і мукоадгезивних защічних таблеток (в дозі 50 мг, один раз на добу) була порівнянною із ефективністю аплікації клотримазолу (у формі пастилок, 5 разів на добу) (12). Ністатин (у формі суспензії або пастилок, чотири рази на добу) є додатковою альтернативою (**BII**) (13).

У терапії орофарингеального кандидозу ефективність застосування перорального розчину ітраконазолу протягом 7–14 днів є порівнянною з ефективністю флуконазолу для перорального застосування, але цей препарат переноситься гірше (**BI**) (13). Ефективність перорального розчину посаконазолу (14) також є порівнянною з ефективністю флуконазолу, засіб переноситься краще, ніж розчин ітраконазолу (**BI**). Обидва протигрибкові лікарські

засоби є альтернативою флуконазолу для перорального застосування, хоча ситуації, коли потрібне призначення цих препаратів замість флуконазолу для лікування кандидозу слизових оболонок, є дуже рідкісними. Дані багатоцентрового рандомізованого дослідження свідчать, що посаконазол є ефективнішим за флуконазол щодо збереження показників клінічної ефективності після завершення протигрибкової терапії (14). Ітраконазол в капсулах є менш ефективним, ніж флуконазол, через варіабельну абсорбцію, до того ж застосування препарату пов'язано із виникненням більшої кількості взаємодій лікарських засобів, ніж при прийомі флуконазолу.

Для ефективного лікування кандидозу стравоходу необхідними є призначення системних протигрибкових засобів (AI). Високоефективним є 14–21-й денний курс флуконазолу (п/о чи в/в) або ітраконазолу (AI). Втім пацієнтам із тяжкими симптомами може бути важко ковтати таблетки. Як і у випадках орофарингеального кандидозу, ітраконазол в капсулах є менш ефективним, ніж флуконазол, через варіабельну абсорбцію (CII). Вориконазол, амфотерицин В (у формі дезоксихолату або ліпідного комплексу) та ехінокандини (каспофунгін, мікафунгін і анідулафунгін) є ефективними у лікуванні кандидозу стравоходу (VI). Проте є повідомлення про більшу частоту виникнення рецидивів кандидозу стравоходу після лікування ехінокандинами (15, 16). Отже, у терапії кандидозу стравоходу перевагу слід надавати флуконазолу для п/о або в/в застосування (AI). Хоча симптоми ураження іншими патогенними мікроорганізмами (цитомегаловірусна інфекція, езофагіт, збудником якого є вірус простого герпесу) є подібними до симптомів кандидозу стравоходу, перед ендоскопією необхідно провести діагностичну або терапевтичну пробну протигрибкову терапію. За відсутності відповіді на протигрибкову терапію рекомендовано проведення ендоскопії для визначення причини езофагіту або виявлення резистентного до лікарських засобів штаму *Candida* (AII).

У більшості ВІЛ-інфікованих жінок перебіг вагінального кандидозу не супроводжується виникненням ускладнень, спостерігають швидку відповідь на короткотривалий курс пероральної або місцевої терапії із застосуванням:

- флуконазолу, п/о (AII);
- азольних лікарських засобів, місцево (клотримазол, бутконазол, міконазол, тіконазол або терконазол) (AII);
- ітраконазолу, розчину для перорального застосування (VII).

*Коментар робочої групи:* в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, міконазол у формі мукоадгезивних зацічних таблеток, клотримазол у формі пастилок не зареєстровано; лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою терконазол не зареєстровано.

При тяжкому перебігу або рецидивах вагініту слід застосовувати флуконазол для перорального застосування або протигрибкові засоби для зовнішнього застосування протягом  $\geq 7$  днів (AII).

#### *Особливості початку ART*

Особливі рекомендації щодо початку ART у пацієнтів з кандидозом шкіри та слизових оболонок відсутні. На сьогодні не підтверджено необхідність відтермінування ART до завершення лікування кандидозу.

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

У більшості пацієнтів з кандидозом шкіри та слизових оболонок відзначають швидку відповідь на протигрибкову терапію; інтенсивність ознак і симптомів знижується через 48–72 години. Короткотривалі курси місцевої терапії у поодиноких випадках асоціюються із виникненням побічних реакцій, хоча можливі шкірні реакції підвищеної чутливості, із висипанням та свербіжем. При застосуванні пероральних препаратів групи азолів можливе виникнення нудоти, блювання, діареї, болю у животі та підвищення рівня трансаміназ.



Якщо передбачається, що тривалість прийому препаратів групи азолів перевищить 21 день, доцільним є проведення регулярного моніторингу функцій печінки, зокрема у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки (**АII**). Призначення ехінокандинів дуже рідко призводить до ускладнень, при прийомі цих засобів спостерігали випадки виникнення інфузійної токсичності, опосередкованої гістаміновими рецепторами, підвищення рівня трансаміназ та шкірні висипання. При нирковій недостатності коригування режиму дозування не потрібне.

На сьогодні відсутні повідомлення про випадки запального СВІС при проведенні АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на кандидоз шкіри та слизових оболонок. Втім, проведення АРТ асоціюється з істотним зниженням частоти випадків кандидозу.

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Невдачу протигрибкової терапії зазвичай визначають за наявністю ознак чи симптомів орофарингеального кандидозу або кандидозу стравоходу після 7–14-ї денної належної протигрибкової терапії. Стійке захворювання спостерігають приблизно у 4–5% ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кандидозом ротової порожнини або стравоходу, зазвичай при кількості клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup> та наявності численних курсів попередньої терапії із застосуванням азольних протигрибкових препаратів (4). Для підтвердження невдачі терапії через виникнення резистентності до препаратів групи азолів або виявлення інших причин езофагіту необхідно провести культуральне дослідження, а у випадку кандидозу стравоходу – ендоскопію, зокрема якщо таке обстеження раніше не проводили.

Застосування посаконазолу у формі суспензії негайного вивільнення для перорального прийому (в дозі 400 мг, двічі на добу, протягом 28 днів) ефективно у 75% випадків із стійким до препаратів групи азолів орофарингеальним кандидозом або кандидозом стравоходу (**AI**) (17). Альтернативна терапія полягає у пероральному застосуванні розчину ітраконазолу; така схема лікування є ефективною у для двох третин пацієнтів із стійким до флуконазолу кандидозом слизових оболонок (**BII**) (13). За потреби, для лікування стійкого до препаратів групи азолів кандидозу стравоходу можливе застосування анідулафунгіну (**BII**), каспофунгіну (**BII**), мікафунгіну (**BII**) або вориконазолу (**BII**).

Амфотерицин В для в/в введення зазвичай є ефективним для лікування стійкого захворювання (**BII**). Успішним було застосування як амфотерицину В дезоксихолату, так і ліпідних комплексів амфотерицину В (**BII**). Амфотерицин В у формі пероральної суспензії (в дозі 1 мл суспензії концентрацією 100 мг/мл, 4 рази на добу) є іноді ефективним у терапії пацієнтів з орофарингеальним кандидозом за відсутності відповіді на ітраконазол (**BII**), але цей препарат не є комерційно доступним у США.

***Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб амфотерицин В у формі пероральної суспензії не зареєстровано.*

### **Профілактика рецидиву**

#### *Показання для вторинної профілактики*

У ході рандомізованого клінічного дослідження (10) із залученням ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 150 клітин/мм<sup>3</sup> було виявлено нижчу частоту виникнення епізодів орофарингеального кандидозу та інших інвазивних грибкових інфекцій при проведенні тривалої терапії із застосуванням флуконазолу (3 рази на тиждень) порівняно до періодичного отримання флуконазолу у зв'язку із рецидивами. Дані цього дослідження продемонстрували також відсутність різниці ризику розвитку клінічно значущої резистентності до флуконазолу у пацієнтів з обох груп, які також отримували АРТ.

Проте призначення вторинної профілактики (постійної супресивної терапії) більшістю спеціалістів з лікування ВІЛ не рекомендовано для запобігання рецидивному орофарингеальному або вагінальному кандидозу, за винятком частих рецидивів важкого

ступеня (ВІІІ), враховуючи ефективність терапії при гострому захворюванні, низький рівень смертності внаслідок захворювання шкіри або слизових оболонок, ризик виникнення резистентності до штамів *Candida* та взаємодії лікарських засобів, а також високу вартість профілактики.

При частих або значних рецидивах можливе пероральне застосування флуконазолу для супресивної терапії і запобігання орофарингеальному кандидозу (ВІ), кандидозу стравоходу (ВІ) чи вагінальному кандидозу (ВІІ) (7–9). Для запобігання кандидозу стравоходу ефективним є також пероральне застосування посаконазолу (ВІІ) (18). За призначення ВІІІ-інфікованим пацієнтам з прогресуючим імунодефіцитом постійної підтримувальної терапії із застосуванням препаратів групи азолів, слід враховувати ризик розвитку вторинної резистентності до цієї групи лікарських засобів. Рішення про призначення вторинної профілактики має ґрунтуватись на ряді важливих чинників. Ними є вплив рецидиву на самопочуття та якість життя пацієнта, потреба у профілактиці інших грибкових інфекцій, вартість, ризик виникнення побічних реакцій та, найважливіше, взаємодії лікарських засобів (19).

Частота рецидивів є високою у пацієнтів із стійким до препаратів групи азолів орофарингеальним кандидозом або кандидозом стравоходу за наявності початкової відповіді на ехінокандини, вориконазол або посаконазол. Таким пацієнтам слід призначати вторинну профілактику аж до відновлення функцій імунної системи завдяки АРТ (АІІІ).

#### *Показання для припинення вторинної профілактики*

Для випадків призначення вторинної профілактики відсутні дані, на яких могли б ґрунтуватись рекомендації щодо її припинення. Враховуючи досвід лікування інших ОІ, доцільним є припинення вторинної профілактики при збільшенні кількості клітин CD4 до рівня >200 клітин/мм<sup>3</sup> після початку АРТ (АІІІ).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

При вагітності відзначають підвищений ризик вагінальної колонізації мікроорганізмами роду *Candida*. Діагностика орофарингеального кандидозу, кандидозу стравоходу або вагінального кандидозу є такою ж, як і у невагітних жінок.

За можливості, перевагу при лікуванні кандидозу ротової порожнини або вагінального кандидозу слід надавати лікарським засобам для зовнішнього застосування (АІІІ). Хоча разовий, епізодичний прийом флуконазолу не асоціюється із вродженими вадами розвитку людини, досвід його застосування за таких умов є обмеженим. Втім є повідомлення про п'ять випадків виникнення вроджених дефектів, а саме – краніосиностозу, характерних деформацій обличчя, синостозу пальців та контрактури кінцівок (ембріопатія, зумовлена флуконазолом), у дітей, народжених жінками, які протягом тривалого часу отримували флуконазол в дозі 400 мг/добу або більше під час вагітності (20). Враховуючі ці дані, впродовж першого триместру вагітності рекомендоване застосування амфотерицину В, а не флуконазолу у високих дозах, у випадках інвазивного або стійкого кандидозу стравоходу (АІІІ). Слід проводити обстеження дітей, народжених жінками, які протягом тривалого часу отримували амфотерицин В у період перед пологами, для виявлення порушень ниркових функцій та гіпокаліємії. Доведено, що ітраконазол у високих дозах має тератогенний вплив на тварин, однак метаболічний механізм, який обумовлює такий вплив, у людини відсутній, отже, ці дані незастосовні до людини. За даними ряду випадків не було відзначено зростання ризику виникнення вроджених вад розвитку при отриманні жінкою ітраконазолу (21), але досвід його застосування є обмеженим. Відсутні дані щодо результатів застосування посаконазолу, але відомо, що використання цього лікарського засобу асоціюється із скелетними аномаліями у щурів та завдає ембріотоксичного впливу на кроликів при введенні дозами, які забезпечували концентрацію у плазмі крові, еквівалентну до такої у людини. Вориконазол класифікований FDA як препарат категорії D,

що пов'язано з виникненням вовчої пащі та ниркових дефектів у щурів, а також з ембріотоксичним впливом на кроликів. Але дані щодо застосування вориконазолу в терапії вагітних жінок відсутні, отже, його застосування під час першого триместру вагітності не рекомендоване. При введенні тваринам мікафунгіну у потомства спостерігали виникнення множинних аномалій, а при використанні анідулафунгіну і каспофунгіну – дефектів окостеніння. Дані щодо застосування цих препаратів у терапії вагітних жінок відсутні, отже, їх застосування під час вагітності не рекомендоване (АІІІ).

Хіміопрофілактику, як постійну підтримувальну терапію, так і вторинну профілактику, для запобігання орофарингеальному кандидозу, кандидозу стравоходу або вагінальному кандидозу із застосуванням системних препаратів групи азолів під час вагітності **розпочинати не слід** (АІІІ). Профілактику із застосуванням системних препаратів групи азолів **слід відмінати** одразу після виявлення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок (АІІІ).

### Рекомендації з лікування кандидозу слизових оболонок

#### Орофарингеальний кандидоз, перший епізод (тривалість терапії: 7–14 днів)

*Рекомендована пероральна схема*

- Флуконазол в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу (АІ).

*Альтернативні схеми*

- Клотримазол, пастилки, в дозі 10 мг, п/о, 5 разів на добу (ВІ); *або*
- Міконазол, мукоадгезивні защічні таблетки, в дозі 50 мг: аплікація на поверхні слизової оболонки біля іклової ямки один раз на добу (не слід ковтати, жувати або подрібнювати таблетки). Для отримання докладнішої інформації *див.* інструкцію із застосування (ВІ); *або*
- Ітраконазол, розчин для перорального застосування, в дозі 200 мг, п/о, щоденно (ВІ); *або*
- Посаконазол, суспензія для перорального застосування, в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу протягом одного дня, далі – 400 мг/добу (ВІ); *або*
- Ністатин, суспензія, в дозі 4–6 мл, чотири рази на добу або 1–2 пастилки, 4–5 разів на добу (ВІІ).

#### Кандидоз стравоходу (тривалість терапії: 14–21 день)

Для ефективного лікування кандидозу стравоходу необхідним є призначення системних протигрибкових засобів (АІ).

*Рекомендовані схеми*

- Флуконазол в дозі 100 мг (до 400 мг), п/о або в/в, один раз на добу (АІ); *або*
- Ітраконазол, розчин до перорального застосування, в дозі 200 мг, п/о, щоденно (АІ).

*Альтернативні схеми*

- Вориконазол в дозі 200 мг, п/о або в/в, два рази на добу (ВІ); *або*
- Посаконазол в дозі 400 мг, п/о, два рази на добу (ВІІ); *або*
- Каспофунгін в дозі 50 мг, в/в, щоденно (ВІ); *або*
- Мікафунгін в дозі 150 мг, в/в, щоденно (ВІ); *або*
- Анідулафунгін в дозі 100 мг, в/в одноразово, потім – в дозі 50 мг, в/в, щоденно (ВІ); *або*
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,6 мг/кг маси тіла, в/в, щоденно (ВІ); *або*
- Ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 3–4 мг/кг маси тіла, в/в, щоденно (ВІІІ).

**Примітка.** Є дані щодо більшої частоти виникнення рецидивів кандидозу стравоходу при застосуванні ехінокандинів порівняно до використання флуконазолу.

## Неускладнений вагінальний кандидоз

### Рекомендовані схеми

- Флуконазол в дозі 150 мг, п/о, одноразово (АII); або
- Препарати групи азолів для місцевого застосування (клотримазол, бутоконазол, міконазол, тіконазол або терконазол), 3–7 днів (АII).

### Альтернативні схеми

- Ітраконазол, розчин для перорального застосування, в дозі 200 мг, п/о, 3–7 днів (ВII).

**Примітка.** У разі гострого або рецидивного вагініту необхідним є призначення флуконазолу для перорального застосування (в дозі 100–200 мг) або протигрибкових засобів для зовнішнього застосування протягом  $\geq 7$  днів (АII).

## Постійна супресивна терапія

- Призначення постійної супресивної терапії зазвичай не рекомендовано, за винятком випадків частих або тяжких рецидивів (ВIII).
- При проведенні такої терапії її відміна доцільна при підвищенні кількості клітин CD4 до рівня  $>200$  клітин/мм<sup>3</sup> (АIII).

## При необхідності призначення супресивної терапії

### Орофарингеальний кандидоз

- Флуконазол в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу або три рази на тиждень (ВI).

### Кандидоз стравоходу

- Флуконазол в дозі 100–200 мг, один раз на добу (ВI).
- Посаконазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу (ВII).

### Вагінальний кандидоз

- Флуконазол в дозі 150 мг, п/о, один раз на тиждень (ВII).

## Інші рекомендації

- Постійне або тривале застосування препаратів групи азолів може призвести до розвитку резистентності.
- Препарати групи азолів для системного застосування можуть бути причиною виникнення значної взаємодії лікарських засобів, зокрема АРВІІ та засобів для лікування ОІ; рекомендації щодо режиму дозування наведено у таблиці 4 додатку. При необхідності тривалого застосування рекомендовано проведення терапевтичного лікарського моніторингу.

## Літературні джерела

1. Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984;311(6):354–358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6738653>.
2. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1567–1572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651690>.
3. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(1):1–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7695288>.
4. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2000;30(5):749–756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816143>.

5. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis*. 1997;24(1):28–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994752>.
6. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1997;25(4):843–846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9356799>.
7. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995;332(11):700–705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854376>.
8. Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Intern Med*. 1997;126(9):689–696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139554>.
9. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998;27(6):1369–1375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868644>.
10. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1473–1480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231260>.
11. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):161–189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699449>.
12. Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad(R) efficacy and safety (SMiLES). *HIV Clin Trials*. 2010;11(4):186–196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974574>.
13. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2(1):89–101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096388>.
14. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. 2006;42(8):1179–1186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575739>.
15. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis*. 2004;39(6):842–849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472817>.
16. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(6):770–775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472806>.
17. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):607–614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17243069>.

18. Vazquez JA, Skiest DJ, Tissot-Dupont H, Lennox JL, Boparai N, Isaacs R. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2007;8(2):86–97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507324>.
19. Marty F, Mylonakis E. Antifungal use in HIV infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3(2):91–102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829723>.
20. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(11):919–923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265639>.
21. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf*. 2009;32(3):239–244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.

# Криптококоз

(останні зміни внесені 1 липня 2021 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Збудником більшості криптококових інфекцій, асоційованих із ВІЛ, є гриби виду *Cryptococcus neoformans*, але інколи виявляють і *Cryptococcus gattii*. Тимчасом як *C. neoformans* поширені в усьому світі, *C. gattii* зустрічаються найчастіше в Австралії та субтропічних тихоокеанських північно-західних регіонах. До впровадження ефективної АРТ приблизно у 5–8% ВІЛ-інфікованих пацієнтів в країнах з високим рівнем доходу діагностували дисемінований криптококоз (1). За даними досліджень, проведених наприкінці 90-х років ХХ століття, у ВІЛ-інфікованих осіб з криптококозом було відзначено значну імуносупресію і вони мали обмежений доступ до звичайної медичної допомоги при ВІЛ (2). За поточними підрахунками, щороку загалом у світі фіксують приблизно 280 000 випадків криптококової інфекції серед людей, хворих на СНІД, і це захворювання є причиною 15% летальних наслідків, пов'язаних зі СНІДом (3). Загалом, 90% випадків криптококової інфекції спостерігають у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>. Рівень захворюваності суттєво знизився серед людей, які отримували АРТ (4).

## Клінічні прояви

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів криптококоз найчастіше спостерігають в формі підгострого менінгіту або менінгоенцефаліту з лихоманкою, нездужанням та головним болем, при цьому захворювання повільно розвивається протягом багатьох тижнів, а появу симптомів відзначають в середньому через 2 тижні після інфікування (1). Класичні симптоми та ознаки менінгіту, як-от ригідність шиї та світлобоязнь, спостерігають лише в 1/4–1/3 пацієнтів. В окремих випадках відзначають симптоми енцефалопатії, як-от млявість, сплутана свідомість, зміни особистості та втрата пам'яті, зазвичай через зростання внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). У людей, що захворіли на криптококовий менінгіт невдовзі після початку АРТ, симптоми можуть бути більш гострими, що, ймовірно, пов'язане із СВІС (5).

Діагностують зазвичай вже дисеміновану форму криптококозу. Незважаючи на поширеність дисемінованої форми захворювання у пацієнтів з ВІЛ, симптомів, що свідчать про дисемінований характер може виявитись небагато. Можливе ураження будь-якого органа, різноманітні ураження шкіри у вигляді елементів із центральним заглибленням, які нагадують контагіозний моллюск. Також можливою є наявність ізольованих легеневих уражень, симптомами і ознаками яких є кашель та задишка, а також рентгенологічні зміни – на знімках грудної клітки спостерігають затемнення долі легені, дольові та вузлові інфільтрати. Проявом легеневого криптококозу може бути респіраторний дистрес-синдром, клінічна картина може бути подібною до такої при ПП.

## Діагностика

За результатами дослідження зразків СМР зазвичай виявляють незначне збільшення вмісту білка, низьку або нормальну концентрацію глюкози та плеоцитоз, переважно лімфоцитарний. У деяких ВІЛ-інфікованих пацієнтів у СМР міститься дуже мало клітин запалення, але за допомогою забарвлення тушшю або барвником Граму виявляють велику кількість дріжджоподібних грибів. Підвищений тиск на вході при люмбальній пункції, на рівні  $\geq 25$  см H<sub>2</sub>O спостерігають у 60–80% пацієнтів (6, 7).

Діагноз криптококозу ґрунтується на виявленні збудника за результатами культурального дослідження зразків крові або СМР, мікроскопії зразків СМР з використанням забарвлення тушшю або за наявності антигену криптококу (CrAg). Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на криптококовий менінгіт, позитивний результат культурального дослідження зразків крові виявляють у 55% випадків, а зразків СМР – у 80% випадків; видимі колонії

можна побачити через 7 днів. У зразках СМР, забарвлених тушшю, інкапсульовані дріжджові гриби виявляють у 60–80% випадків, але в багатьох лабораторіях США цей тест вже не проводять. При використанні методу забарвлення тушшю відзначають відносно низьку чутливість на ранніх стадіях захворювання, за наявності <1000 КУО/мл *Cryptococcus* (8). У зразках СМР CrAg зазвичай виявляють у пацієнтів, хворих на менінгоенцефаліт, проте на ранньому етапі менінгіту результати дослідження зразків СМР можуть бути негативними, а сироватки крові – позитивними (9). При криптококової інфекції сироватковий CrAg може бути позитивним як при менінгеальних формах, так і за відсутності менінгіту, а його виявлення можливе у період від кількох тижнів або місяців до появи симптомів (10).

Існує три методи виявлення антигену: латексна аглютинація, ІФА та ІХА. ІММУ CrAg LFA (ІММУ, Норман, Оклахома) – єдиний тест ІХА для виявлення CrAg, схвалений FDA. Це корисний інструмент початкового скринінгу для діагностики криптококозу у пацієнтів з ВІЛ у зразках сироватки або плазми крові (8, 11), який також його можна використовувати для зразків цільної крові або СМР. Дослідження на CrAg у сироватці або плазмі крові може бути особливо корисним при відтермінуванні або неможливості проведення люмбальної пункції. У пацієнтів з ВІЛ при титрі сироваткових антитіл CrAg ІХА>1:160 ймовірність наявності дисемінованої форми підвищується, а при титрах CrAg ІХА>1:640 слід припустити дисемінацію та/або ураження нервової системи незалежно від результатів тесту у зразках СМР (12, 13). Титри антигенів при ІХА приблизно у чотири рази вищі, ніж при латексній аглютинації або ІФА, таким чином, титр 1:640 при ІХА приблизно дорівнює титру 1:160 при ІФА або латексній аглютинації.

У 2016 році FDA було схвалено панельний ПЛР-аналіз для виявлення менінгіту/енцефаліту BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel (Biofire Diagnostics, Солт-Лейк-Сіті, Юта). Цей мультиплексний ПЛР-тест охоплює 14 збудників, включаючи *C. neoformans* і *C. gattii*, і демонструє ефективність при інфекціях із помірною або високою кількістю грибів (14–16). Виявлення хибнонегативних результатів спостерігають при низькій концентрації мікроорганізмів; під час одного дослідження при показнику <100 КУО/мл було відзначено зниження чутливості ПЛР-тесту до 50% (14). За даними одного докладно описаного випадку, жінка з двома негативними результатами цього ПЛР-тесту пізніше отримала позитивний результат тесту на CrAg, виявленого за допомогою ІММУ CrAg LFA (17). Таким чином, негативний результат ПЛР-тесту зразків СМР повністю не виключає наявності криптококового менінгіту, тому тестування на CrAg слід завжди проводити одночасно у зразках СМР та крові. Тестування за методом ПЛР має діагностичні переваги за наявності підозри рецидиву криптококового менінгіту; було зазначено, що при використанні цього тесту можливо диференціювати рецидив (ПЛР-позитивний) від СВІС (ПЛР-негативний) (14).

### **Запобігання інфікуванню**

*Cryptococcus* повсюдно поширений у зовнішньому середовищі. Неможливо запобігти контакту ВІЛ-інфікованих пацієнтів із *C. neoformans* або *C. gattii*. За обмеженими епідеміологічними даними, контакт із старим послідом птиць може підвищувати ризик інфікування.

### **Профілактика захворювання**

Частота випадків криптококозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в США є низькою. Проте, за даними одного звіту, серед ВІЛ-позитивних учасників дослідження, проведеного у США, при кількості клітин CD4 у периферичній крові  $\leq 100$  клітин/мм<sup>3</sup> поширеність криптококової антигенемії – провісника захворювання – становила 2,9%, а в осіб з кількістю клітин CD4  $\leq 50$  клітин/мм<sup>3</sup> – 4,3% (18). У людей із нещодавно виявленим ВІЛ з кількістю клітин CD4  $\leq 100$  клітин/мм<sup>3</sup> за відсутності явних клінічних ознак менінгіту, особливо в осіб з кількістю клітин CD4  $\leq 50$  клітин/мм<sup>3</sup>, рекомендовано проводити планове контрольне



тестування на визначення сироваткового CrAg (АІІ). Отримання позитивного результату зазвичай має сигналізувати про необхідність проведення дослідження зразків СМР щодо наявності інфекції ЦНС (ВІІІ), особливо, коли титр ІХА у сироватці крові становить  $\geq 1:160$  (АІІ) (13).

За даними проспективних контрольованих досліджень, профілактика із призначенням флуконазолу або ітраконазолу знижує ризик виникнення первинного криптококозу у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (19, 21). Проте проведення первинної профілактики або скринінгу для виявлення CrAg у сироватці крові за відсутності симптомів не рекомендовані у США, враховуючи відносно низьку частоту випадків криптококозу, відсутність забезпеченого профілактикою покращення показників виживаності, ризик виникнення взаємодії лікарських засобів і розвитку резистентності до протигрибкових засобів, а також високу вартість (ВІІ).

## Лікування

Лікування криптококозу складається з трьох етапів: індукційної, консолідувальної та підтримувальної терапії.

### *Індукційна терапія*

На етапі індукційної терапії криптококового менінгіту та інших форм позалегенового криптококозу слід надавати амфотерицину В для в/в введення у комбінації із флуцитозином (АІ). Раніше перевагу надавали амфотерицину В дезоксихолату у дозі 0,7–1,0 мг/кг/добу (АІ). Проте зростає кількість підтверджень ефективності ліпідних форм амфотерицину В при лікуванні криптококозу, тому саме цим препаратам слід надавати перевагу (АІ), зокрема у терапії пацієнтів з клінічно значущим порушенням ниркових функцій під час лікування або за наявності ризику виникнення такого порушення. За даними нещодавно опублікованого дослідження із порівняння ефективності застосування амфотерицину В дезоксихолату (в дозі 0,7 мг/кг/добу) та ліпосомального амфотерицину В (AmBisome®) (в дозі 3 мг/кг/добу або 6 мг/кг/добу), усі три режими є однаково ефективними, але показники нефротоксичного впливу були найнижчими при прийомі ліпосомального амфотерицину В у дозі 3 мг/кг/добу (20). Додаткові дані, отримані з моделювання на тваринах та дослідження другої фази у людей, свідчать про аналогічні показники елімінації дріжджоподібних грибів у СМР та нижчу токсичність при застосуванні одноразової дози ліпосомального амфотерицину В у дозі 10 мг/кг, ніж при терапії з використанням амфотерицину В дезоксихолату протягом 14 днів (22).

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою флуцитозин не зареєстровано.*

Для пацієнтів із нормальною функцією нирок рекомендовано застосування наступного режиму первинної індукційної терапії: амфотерицин В один раз на добу протягом двох тижнів плюс флуцитозин в дозі 25 мг/кг чотири рази на добу (АІ) (23, 24). Враховуючи наявні дані клінічних досліджень і клінічний досвід, амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг/добу є кращим варіантом терапії (АІ).

Амфотерицин В дезоксихолат у дозі 0,7–1,0 мг/кг/добу є однаково ефективним і його можна використовувати, якщо вартість ліпідних препаратів є непомірно високою та/або переривання індукційної терапії через ураження нирок є малоймовірним (АІ).

В дослідженні CLEAR, проведеному без порівняння, продемонстровано частоту відповіді у 58% серед ВІІІ-інфікованих пацієнтів при прийомі ліпідних форм амфотерицину В із середнім дозуванням 4,4 мг/кг/добу (25). Таким чином, ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 5 мг/кг/добу можна використовувати як альтернативу амфотерицину В, хоча було отримано менший обсяг даних на підтвердження його використання (ВІІ).

При застосуванні флуцитозину, за можливості, слід проводити терапевтичний моніторинг, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Пікові концентрації флуцитозину в сироватці крові мають бути отримані через 2 години після введення трьох–п'яти доз і становити 25–100 мг/л (16). Необхідно ретельно контролювати функцію нирок і належним чином коригувати дозу флуцитозину у пацієнтів з порушенням функції нирок. Дозу флуцитозину слід зменшувати на 50% при кожному зниженні на 50% показника кліренсу креатиніну (CrCl). Додавання флуцитозину до режиму амфотерицину В під час гострої фази терапії пов'язано з прискоренням очищення від збудника СМР і підвищенням показників виживаності. (23, 26–28).

Флуконазол (1200 мг/добу) плюс флуцитозин також є потенційною альтернативою схемам амфотерицину В (**ВІ**). Деякі експерти призначають флуконазол в дозі 800 мг щодня з флуцитозином (**ВІІ**) (24, 30). За даними досліджень щодо оцінювання ранньої фунгіцидної активності, ефективність флуконазолу при окремому застосуванні в індукційній терапії поступається амфотерицину В (31, 32), тому він рекомендований до призначення лише пацієнтам з непереносимістю або відсутністю відповіді на стандартне лікування. Якщо для первинної індукційної терапії використовують лише флуконазол, початкова добова доза має становити 1200 мг (**СІ**) (33).

Тривалість індукційної терапії історично становила 2 тижні. За даними багатоцентрового клінічного дослідження, в якому оцінювали результати 10-тижневого лікування криптококового менінгіту у 721 дорослого африканця з ВІЛ, зазначено, що терапія із застосуванням амфотерицину В дезоксихолату протягом одного тижня не поступається ефективністю двотижневому курсу (24), а через один рік спостереження за 236 пацієнтами з цього клінічного дослідження було виявлено не гірші результати лікування при використанні однотижневого режиму порівняно до двотижневого (34). Таким чином, в умовах обмежених ресурсів, зараз надають перевагу однотижневому курсу амфотерицину В дезоксихолату з флуцитозином, з подальшим призначенням флуконазолу у високих дозах (**ВІІ**) (35). Проте за наявності значних ресурсів, коли використовують менш токсичні ліпосомальні або інші ліпідні форми амфотерицину В і існує можливість забезпечення підтримувальної допомоги для пом'якшення проявів токсичності амфотерицину В, рекомендовано призначення двох тижнів індукційної комбінованої терапії з використанням амфотерицину В (**АІ**).

#### *Консолідуєча терапія*

Через два тижні індукційної терапії необхідно провести люмбальну пункцію та повторне культуральне дослідження зразків СМР. В очікуванні результату посіву СМР клінічно стабільні пацієнти можуть бути переведені на консолідуєчу терапію. Ефективність індукційної терапії визначають за наявності значного покращення клінічних показників та отримання негативного результату культурального дослідження зразків СМР після завершення індукційної терапії. При використанні забарвлення тушшю для дослідження на CrAg у зразках СМР часто отримують позитивний результат на 2-му тижні терапії, що не свідчить про невдачу лікування. Моніторинг сироватки крові або СМР на титри CrAg не є показовим для визначення початкової відповіді на терапію, тому його проведення **не рекомендовано (АІІ)** (36, 37). Якщо пізніше виникають нові симптоми або клінічні ознаки слід провести повторну люмбальну пункцію з вимірюванням тиску ліквору та культуральним дослідженням зразків СМР.

Консолідуєчу терапію слід розпочинати з призначення флуконазолу в дозі 800 мг/добу (**АІ**). Рекомендація щодо використання флуконазолу в дозі 800 мг замість 400 мг для консолідуєчої терапії базується на кількох висновках. За попередніми даними клінічних випробувань, в яких використовували флуконазол в дозі 400 мг для консолідуєчої терапії, було відзначено рецидив інфекції під час консолідуєчої терапії (23). Флуконазол у дозі 400 мг/добу забезпечує лише фунгістатичні концентрації у СМР, а в інших дослідженнях

було виявлено, що початкова протигрибкова активність флуконазолу в СМР у пацієнтів з криптококовим менінгітом зростає лінійно з підвищенням дози препарату (29, 31). За даними випробування другої фази щодо лікування флуконазолом у дозі 400 або 800 мг, було відзначено частіше виникнення рецидивів у пацієнтів, які отримували флуконазол в дозі 400 мг (38). У клінічно стабільних пацієнтів доза флуконазолу для консолідувальної терапії має становити 800 мг/добу до отримання негативного результату культурального дослідження зразків СМР і початку АРТ, після чого дозу можна знизити до 400 мг/добу (АІІ) (39).

Для пацієнтів, в яких завершено двотижневу індукційну терапію, але відсутнє покращення клінічних показників або вони залишаються клінічно нестабільними, рекомендовано продовження прийому амфотерицину В і флуцитозину до отримання негативного результату культурального дослідження зразків СМР (ВІІІ). Для пацієнтів з ознаками покращення клінічних показників, але позитивним результатом культурального дослідження зразків СМР після двох тижнів індукційної терапії, дозу флуконазолу слід підвищити до 1200 мг/добу, а через 2 тижні повторно провести люмбальну пункцію (ВІІІ). В усіх пацієнтів з позитивним результатом культурального дослідження зразків СМР на 2-му тижні тривалість консолідувальної терапії має становити 8 тижнів з моменту отримання негативного результату посіву ліквору (АІ) (23, 26, 40).

Альтернативний підхід для амбулаторних пацієнтів, які не потребують госпіталізації, але все ще мають позитивний результат культурального дослідження зразків СМР після завершення двох тижнів індукційної терапії, полягає у продовженні прийому флуцитозину протягом додаткових двох тижнів разом із флуконазолом в дозі 1200 мг/день перед початком консолідувальної терапії з використанням одного препарату.

Ітраконазол можна використовувати як альтернативу для консолідувальної терапії (СІ), але він значно поступається флуконазолу (40). Доступний обмежений обсяг даних щодо використання нових препаратів групи триазолів – вориконазолу, посаконазолу та ізавуконазолу – для консолідувальної або підтримувальної терапії у пацієнтів з криптококозом. Більшість повідомлень стосується використання цих триазольних протигрибкових препаратів широкого спектру дії для лікування рефрактерних випадків із показником ефективності приблизно у 50% (41–43). На сьогодні роль посаконазолу, вориконазолу та ізавуконазолу в початковій терапії криптококозу не було визначено результатами рандомізованих клінічних досліджень; застосування цих препаратів для консолідувальної або підтримувальної терапії **не рекомендовано** (АІІІ). Ехінокандини не є ефективними проти *Cryptococcus spp.* і їх використання для лікування криптококозу **не рекомендовано** (АІІ).

#### *Підтримувальна терапія*

Для підтримувальної терапії призначають флуконазол в дозі 200 мг/добу терміном щонайменше впродовж одного року з початку протигрибкової терапії (див. підрозділ «Профілактика рецидиву» нижче) (44).

#### *Лікування криптококозу без ураження ЦНС та безсимптомної антигенемії*

Криптококоз без ураження ЦНС, позалегеновий криптококоз і дифузне захворювання легень слід лікувати так само, як і захворювання ЦНС (ВІІІ). Для пацієнтів з легкими і помірними симптомами та лише вогнищевими легeneвими інфільтратами рекомендовано призначення флуконазолу в дозі 400–800 мг/добу протягом 10 тижнів, а потім – в дозі 200 мг/добу впродовж 6 місяців у поєднанні з ефективною АРТ (ВІІІ) (26).

Пацієнтів з ізольованою або безсимптомною криптококовою антигенемією за відсутності менінгіту та низьким вмістом титрів CrAg у сироватці крові (тобто <1:320 за результатами ІХА) можна лікувати так само, як і пацієнтів з легкими та помірними симптомами і лише вогнищевим легeneвим криптококозом – доза флуконазолу становить 400–800 мг/добу

**(VIII).** Якщо титр сироваткового CrAg за результатами ІХА становить  $\geq 1:640$  (або  $> 1:160$  за результатами ІФА чи латексної аглютинації), навіть за відсутності менінгіту, при використанні лише монотерапії флуконазолом ризик летального наслідку та/або прогресування менінгіту підвищується і пацієнтів слід лікувати так само, як і при криптококовому менінгіті **(VIII)** (13). Усім пацієнтам із безсимптомною криптококовою антигенемією слід провести дослідження СМР, щоб виключити захворювання ЦНС. Якщо титр сироваткового CrAg за результатами ІХА становить  $> 1:640$ , а взяття зразку СМР неможливе, слід припустити ураження ЦНС (незалежно від результатів культурального дослідження СМР або наявності клінічних ознак чи симптомів) і пацієнту слід призначити лікування, як зазначено вище при захворюванні ЦНС **(AII)** (12, 13, 45).

#### *Особливості початку АРТ*

На відміну від лікування інших ОІ, початок АРТ зазвичай відкладають на 4–6 тижнів від початку протигрибкової терапії **(AI)**. У ході рандомізованого клінічного дослідження, проведеного у трьох місцях в Африці, порівнювали результати лікування у хворих на криптококовий менінгіт, в яких було розпочато АРТ в період від одного до двох тижнів (в середньому – 8 днів) після встановлення діагнозу, з пацієнтами, в яких АРТ було відкладено на термін до п'яти тижнів (в середньому – 36 днів) від встановлення діагнозу (46). У цьому дослідженні під час індукційної фази протигрибкової терапії використовували амфотерицин В дезоксихолат (0,7–1,0 мг/кг/добу) плюс флуконазол (800 мг/добу). Було відзначено суттєве зростання показників смертності протягом 6 місяців у групі призначення ранньої АРТ проти групи з відтермінованою АРТ (45 проти 30%;  $p=0,03$ ). Підвищення цих показників було найбільш вираженим протягом 8–30-го дня дослідження ( $p=0,007$ ). Різниця у показниках смертності була ще більшою між групою призначення ранньої АРТ і групою відтермінованої АРТ, якщо кількість лейкоцитів у СМР сягала  $< 5$  клітин/мкл ( $p=0,008$ ). Надмірну смертність у групі призначення ранньої АРТ, ймовірно, можна пояснити виникненням парадоксального СВІС (47).

Здебільшого рекомендують починати АРТ після 4–6 тижнів протигрибкової терапії; проте слід враховувати індивідуальні фактори пацієнта, які можуть вплинути на цей термін. Загалом, отримання негативних результатів культурального дослідження зразків СМР перед початком АРТ знизить ризик розвитку СВІС (48). Якщо АРТ необхідно розпочати раніше, за пацієнтом слід ретельно спостерігати для виявлення ознак парадоксального СВІС (*див.* підрозділ «Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій» нижче). За наявності криптококозу без ураження ЦНС, при якому ризик розвитку СВІС є нижчим, оптимальний термін початку АРТ і проведення протигрибкової терапії менш очевидний. Втім, у пацієнтів із криптококозом без ураження ЦНС доцільно відкласти початок АРТ на 2 тижні від початку протигрибкової терапії **(VIII)**.

Існує ризик виникнення складних, подекуди двобічних взаємодій лікарських засобів при застосуванні усіх триазольних протигрибкових засобів з окремими АРВП. Ці взаємодії та рекомендації щодо коригування дози, якщо це можливо, наведені у таблиці взаємодій лікарських засобів у «Настанові із застосування антиретровірусних препаратів у дорослих і підлітків з ВІЛ» (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>).

#### *Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій*

Підвищений ВЧТ може бути причиною клінічного погіршення навіть за наявності мікробіологічної відповіді, і ризик поглиблюється за показників лікворного тиску при люмбальній пункції  $\geq 25$  см Н<sub>2</sub>O (6, 23) у положенні лежачи на боку. За даними одного масштабного клінічного дослідження, підвищений ВЧТ асоціюється із 93% смертністю впродовж перших двох тижнів терапії та 40% смертністю у період з 3-го по 10-й тижні (6). В іншому клінічному дослідженні було зазначено, що пацієнти з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом, які отримали принаймні одну терапевтичну люмбальну

пункцію протягом 7 днів після встановлення діагнозу (в середньому – 3 дні), мали відносне зниження ризику смерті на 69% протягом 11 днів незалежно від показників початкового тиску (49). Хоча невизначено, яким саме пацієнтам із високим тиском при люмбальній пункції загрожує погіршення, пацієнти із симптомами та ознаками підвищення ВЧТ потребують негайного медичного втручання.

Контроль підвищеного ВЧТ має вирішальне значення для зниження високого ризику летального наслідку. В усіх пацієнтів з криптококовим менінгітом під час встановлення діагнозу слід вимірювати ВЧТ. Проте на практиці ВЧТ часто не визначають. Пацієнтам, в яких спочатку не визначили тиск при люмбальній пункції, слід провести повторну люмбальну пункцію з вимірюванням тиску. Пацієнтам із постійними головними болями слід терміново повторити люмбальну пункцію, а в осіб без симптомів головного болю слід обов'язково розглянути можливість проведення повторної люмбальної пункції протягом 48 годин після початкової процедури (49). Заходів для зниження ВЧТ потребують усі пацієнти із сплутаною свідомістю, порушеннями зору, набряком диска зорового нерва, клонусом нижніх кінцівок або іншими неврологічними ознаками підвищеного тиску. Дренування СМР за допомогою люмбальної пункції рекомендовано проводити на початку лікування (АІІ). Однією із стратегій передбачено відкачування певної кількості СМР, завдяки чому тиск знижується принаймні вдвічі або нормалізується до <20 см Н<sub>2</sub>O (49, 50). За відсутності манометра рекомендується видалення від 20 до 25 мл СМР (АІІІ). Пацієнтам із тривалими симптомами терапевтичні люмбальні пункції слід повторювати щодня, доки симптоми та ознаки послідовно не покращаться, а ВЧТ не нормалізується до <20 см Н<sub>2</sub>O (АІІ). Оскільки показники виживаності пацієнтів пов'язані з терапевтичною люмбальною пункцією незалежно від початкового ВЧТ, слід враховувати можливість повторного проведення терапевтичної люмбальної пункції протягом 72 годин після початкової процедури у пацієнтів з відносно незначними симптомами та вихідним ВЧТ <20 см Н<sub>2</sub>O (ВІІ) (49). Особливо корисною повторна люмбальна пункція може бути у випадках, коли на початку ВЧТ не вимірювали (АІІ). ВЧТ може динамічно змінюватись з часом.

Застосування ацетазоламиду в терапії підвищеного ВЧТ не рекомендовано через ризик посилення гіперхлоремічного ацидозу від амфотерицину В і відсутності дії щодо зниження ВЧТ (АІ) (51). За даними рандомізованого дослідження, в якому порівнювали 6-тижневий курс зниженої дози дексаметазону із плацебо серед 451 пацієнта азіатського та африканського походження з криптококовим менінгітом, було відзначено, що дексаметазон не покращує показники виживаності протягом 10 тижнів, знижує ефективність лікування *Cryptococcus* і призводить до підвищення кількості побічних реакцій (52). Ці дані підтверджують рекомендацію про те, що кортикостероїди не слід використовувати під час індукційної терапії для контролю ВЧТ при ВІІ-асоційованому криптококовому менінгіті, окрім випадків, коли їх призначають для лікування СВІС (АІ).

У пацієнтів, які отримують препарати амфотерицину В, слід проводити моніторинг для виявлення дозозалежного нефротоксичного впливу та порушення балансу електролітів. Попереднє інфузійне введення 1000 мл сольового розчину знижує ризик нефротоксичного впливу при використанні амфотерицину В. Застосування ацетамінофену (650 мг) та дифенгідраміну (25–50 мг) або гідрокортизону (50–100 мг) за тридцять хвилин до інфузії, ймовірно, пом'якшує побічні реакції на інфузію (СІІІ), але обсяг доказових даних на підтримку такої практики є обмеженими. Меперідин (25–50 мг, під час інфузії) є ефективним для запобігання та усунення заціпеніння, асоційованого з прийомом амфотерицину В (ВІІ). На додаток слід розглянути призначення калію хлориду в дозі 40 мЕкв на добу і магнію в дозі 8 мЕкв на добу, оскільки ризик гіпокаліємії та гіпомagneмії виникає майже завжди після 1-го тижня терапії незалежно від рецептурного складу амфотерицину В (АІІ) (53).

При призначенні пацієнтам флуцитозину дозу слід коригувати із врахуванням динаміки CrCl та концентрації флуцитозину. Максимальна концентрація флуцитозину в сироватці крові має досягатись через 2 години після прийому, терапевтичний діапазон становить 25–100 мг/л. Якщо терапевтичний моніторинг препарату неможливий або дисфункція нирок відсутня, для своєчасного виявлення цитопенії (**ВІІ**) можна використовувати періодичний розгорнутий аналіз крові з диференціацією (тобто принаймні раз на два тижні) (24). Застосування флуцитозину пов'язане із концентрацією-залежною токсичністю щодо кісткового мозку. Якщо пацієнти приймають флуцитозин, необхідний також моніторинг для виявлення ознак гепатотоксичності та токсичного впливу на ШКТ.

Поширеними побічними реакціями при терапії флуконазолом у високих дозах можуть бути сухість шкіри (у 17% пацієнтів) і алопеція (у 16%) (54). Підвищення рівня печінкових трансаміназ або лужної фосфатази є відносно рідкісним: при застосуванні флуконазолу у дозі 400–800 мг – лише в 1–2% із показниками, що у 5 разів перевищують верхню межу референтних значень (46). Для людей, які важко переносять флуконазол у високих дозах, здається безпечним зменшити дозування флуконазолу при консолідуєчій терапії до 400 мг/добу після початку АРТ (**ВІІ**) (39).

### СВІС

Згідно оцінювання, у 30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на криптококовий менінгіт, спостерігають СВІС після початку або відновлення ефективної АРТ (55, 56). Пацієнти, в яких відзначають СВІС на фоні криптококозу, здебільшого не отримували АРТ раніше, для них характерним є менш виражене запалення СМР на початку захворювання (57). Ризик виникнення СВІС можна мінімізувати за умови отримання культурального підтвердження відсутності збудника у СМР перед початком АРТ, призначення флуконазолу в дозі 800 мг/добу на етапі консолідуєчої терапії та відтермінування АРТ на 4–6 тижнів від початку протигрибкової терапії (**АІІ**) (46, 58). Розрізнити СВІС від невдачі терапії з позитивним результатом культурального дослідження при рецидиві важко. Загалом, ознаками СВІС на фоні криптококозу є загострення клінічних симптомів захворювання всупереч мікробіологічним свідченням ефективності протигрибкової терапії (57, 59), тоді як невдача терапії пов'язана із збереженням позитивних результатів культурального дослідження. Основним мікробіологічним критерієм терапевтичної невдачі є культуральне дослідження зразків СМР, за результатами якого виявляють *Cryptococcus*; його проведення потребуватиме декількох днів або тижнів для виявлення позитивної культури. Негативний ПЛР-тест (наприклад, Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel) має високу прогностичну цінність щодо передбачення відсутності збудника у СМР і може бути діагностично корисним у випадках, коли необхідно відрізнити парадоксальний СВІС з негативним результатом ПЛР-тесту СМР від культурального рецидиву з позитивним результатом ПЛР-тесту СМР (14).

Належним методом лікування СВІС є продовження АРТ та протигрибкової терапії, а також зниження, за наявності, підвищеного ВЧТ (**АІІ**). У період очікування результатів діагностичних тестів доречним є посилення протигрибкової терапії, наприклад, відновлення терапії амфотерицином В або підвищення дози флуконазолу до 1200 мг/добу (**ВІІІ**). Для пацієнтів із важкими симптомами СВІС окремі спеціалісти рекомендують проведення короткого курсу глюкокортикостероїдів у зменшених дозах. Дозування варіюється, але зазвичай починають з преднізолону у дозі 1,0 мг/кг/добу (**ВІІІ**), проте стратегії лікування, засновані на доказових даних, відсутні. Показник сироваткового С-реактивного білку (СРБ) зазвичай підвищується із розвитком СВІС (60), але СРБ знижується під час терапії кортикостероїдами, якщо наявний СВІС, і може бути використаний для моніторингу процесу СВІС. Після виписки із стаціонару рекомендовано відновити консолідуєчу терапію флуконазолом у визначених дозах протягом 8 тижнів (**ВІІІ**).

Ризик СВІС виявляється значно нижчим і прояви менш тяжкими при інших формах криптококозу, як-от лімфаденіт, шкірні абсцеси або ураження кісток (61). Ведення таких пацієнтів подібне до ведення випадків СВІС при криптококовому менінгіті, зокрема із продовженням АРТ, початком або продовженням протигрибкової терапії (АІІІ), а також врахуванням можливості призначення кортикостероїдів при тяжких симптомах (СІІІ).

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Невдачу терапії визначають як: 1) відсутність клінічного покращення після двох тижнів належної терапії, зокрема з проведенням заходів для зниження підвищеного ВЧТ, а також збереження позитивних результатів культурального дослідження; 2) рецидив після початкової клінічної відповіді, який визначається відновленням симптомів та отриманням позитивного результату культурального дослідження зразків СМР після  $\geq 4$  тижнів лікування. У США спостерігали випадки резистентності ізолятів *Cryptococcus* до флуконазолу, але такі випадки є нечастими (62). Отже, проведення загальної планової перевірки на чутливість перед початком лікування криптококозу не рекомендовано. Однак при неефективності лікування або виникненні рецидиву необхідно визначити протигрибкову чутливість ізолятів *Cryptococcus*. Штами, для яких МІК флуконазолу становить  $\geq 16$  мкг/мл, класифікують як резистентні до флуконазолу (63, 64).

Рекомендації щодо оптимальної терапії пацієнтів у разі невдачі лікування відсутні. Пацієнтів з відсутністю відповіді на індукційну терапію при окремому застосуванні флуконазолу слід переводити на амфотерицин В, окремо або у комбінації з флуцитозином, і продовжувати лікування аж до досягнення клінічної відповіді. Ліпосомальний амфотерицин В (4–6 мг/кг/добу) або ліпідний комплекс амфотерицину В (5 мг/кг/добу) має кращий профіль переносимості та є більш ефективним у такій ситуації, ніж амфотерицин у формі дезоксихолату (20, 65, 66), тому слід розглянути доцільність застосування цих лікарських засобів у випадках неефективності інших схем (АІІ).

При неефективності лікування або розвитку рецидиву критично важливим є підтвердження відсутності збудника у СМР за результатами культурального дослідження після завершення скоригованої індукційної терапії (АІІІ). Після отримання негативного результату амбулаторно призначають консолідуючу терапію із включенням флуконазолу у високих дозах (1200 мг/добу) та оптимізацією АРТ. Для *Cryptococcus* із зниженою чутливістю до препаратів групи азолів (тобто МІК  $> 16$  мкг/мл для флуконазолу) деякі експерти рекомендують призначення додаткового щотижневого введення амфотерицину В впродовж консолідуючої терапії (ВІІІ) (64). Також можна розглянути призначення флуконазолу у високих дозах (тобто 1200 мг/добу) в комбінації з флуцитозином в дозі 25 мг/кг маси тіла 4 рази на добу (ВІ). Новітні препарати групи триазолів – посаконазол, вориконазол та ізавуконазол – мають активність проти *Cryptococcus spp. in vitro* і можуть бути корисними у «терапії порятунку», але вони не мають особливих переваг перед флуконазолом, якщо результати тестування чутливості *in vitro* не свідчитимуть про високий рівень резистентності до флуконазолу. Більшість випадків клінічної невдачі терапії пов'язані не з резистентністю до протигрибкових препаратів, а скоріше з неналежною індукційною терапією, недотриманням режиму лікування, виникненням взаємодій лікарських засобів, які знижують концентрацію флуконазолу у сироватці крові (наприклад, з рифампіцином), або розвитком парадоксального СВІС.

#### **Профілактика рецидиву**

##### *Показання для вторинної профілактики*

Після завершення 10-тижневого курсу індукційної та консолідуючої терапії криптокового менінгіту або дисемінованого криптококозу пацієнти мають отримувати постійну підтримувальну або супресивну терапію флуконазолом в дозі 200 мг/добу протягом щонайменше одного року (АІ). Як засіб для профілактики рецидиву криптококозу

ітраконазол поступається за ефективністю флуконазолу (СІ) (40). За даними дослідження пацієнтів, які отримували флуконазол в дозі 200 мг/добу, лише у 70% з них відзначено досягнення терапевтичних концентрацій флуконазолу в плазмі крові, коли МІК флуконазолу становила >8 мкг/мл, і лише у 30% – за показників МІК у 16 мкг/мл (64). Деякі експерти рекомендують підвищення дози флуконазолу до 400 мг/добу в тих пацієнтів, в яких було проведено дослідження для визначення чутливості, а МІК флуконазолу становила >8 мкг/мл (ВІІІ). Відсутність вторинної профілактики протягом цілого року є найчастішою причиною виникнення подальшого рецидиву криптококової інфекції (67).

#### *Показання для припинення вторинної профілактики*

Лише незначна кількість пацієнтів проходили обстеження для виявлення рецидиву після ефективної протигрибової терапії криптококозу і припинення вторинної профілактики на фоні АРТ. У європейському дослідженні рецидив криптококозу не було виявлено у 39 пацієнтів, які отримували високоефективну АРТ після припинення протигрибової терапії. У пацієнтів цієї когорти після відміни підтримувальної терапії середня кількість клітин CD4 становила 297 клітин/мм<sup>3</sup>, середня концентрація РНК ВІЛ – <500 копій/мл, а середня тривалість отримання ефективної АРТ – 25 місяців (68). У ході проспективного рандомізованого дослідження серед 60 пацієнтів у Таїланді не було виявлено випадків рецидиву криптококозу протягом 48 тижнів спостереження у 22 пацієнтів, в яких протигрибову терапію відмінили після досягнення кількості клітин CD4 >100 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні стабільно невизначального рівня РНК ВІЛ впродовж трьох місяців під час отримання АРТ (69). Враховуючи ці дані, а також рекомендації щодо термінів відміни вторинної профілактики при інших ВІЛ-асоційованих ОІ, можна рекомендувати припинення постійної протигрибової підтримувальної терапії криптококозу у пацієнтів з кількістю клітин CD4 ≥100 клітин/мм<sup>3</sup>, стабільним невизначальним рівнем вірусного навантаження впродовж трьох місяців під час отримання АРТ, а також після проведення протигрибової постійної підтримувальної терапії із застосуванням препаратів групи азолів щонайменше протягом одного року після завершення успішного лікування криптококозу (ВІІ) (70). Вторинну профілактику слід відновити при зниженні кількості клітин CD4 до рівня <100 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Методи діагностики криптококової інфекції під час вагітності такі саме, як і у невагітних дорослих жінок. Лікування слід починати якомога швидше після підтвердження діагнозу. Слід зауважити, що початок протигрибової терапії у післяпологовому періоді пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку СВІС (71).

При початковій терапії криптококового менінгоенцефаліту, дисемінованого захворювання та легеневого криптококозу із важким перебігом у вагітних жінок перевагу слід надавати ліпідним формам амфотерицину В. Враховуючи значний клінічний досвід застосування амфотерицину В, не підтверджено ризик тератогенного впливу цього лікарського засобу. Проте діти, народжені жінками, які постійно отримували амфотерицин В перед пологами, мають бути обстежені щодо порушень ниркових функцій та наявності гіпокаліємії.

За даними моделювання на тваринних, флуцитозин має тератогенний вплив, досвід його застосування у людей обмежений окремими повідомленнями або невеликою серією випадків. Отже, його призначення має бути обмежене випадками, коли переваги застосування перевищують ризики для плода, і лише у третьому триместрі (АІІІ).

Флуконазол завдає тератогенного впливу в першому триместрі вагітності. Вроджені вади розвитку, подібні до таких у тварин, зокрема патології обличчя, черепа або кінцівок, спостерігали у дітей, народжених жінками, які отримували флуконазол в дозі ≥400 мг/добу впродовж першого триместру вагітності або довше (72). У ході нещодавно проведеного систематичного огляду і метааналізу когортних досліджень та досліджень типу «випадок–



контроль», в яких повідомляли про результати впливу на плід при лікуванні флуконазолом у першому триместрі вагітності, було проаналізовано понад 16 000 випадків впливу флуконазолу і виявлено зв'язок з підвищеним ризиком вроджених вад серця та спонтанного аборту; вживання флуконазолу в дозі  $\geq 150$  мг було пов'язане зі збільшенням загальної кількості вроджених вад розвитку (73). За даними когортного дослідження на основі реєстру, включеного до систематичного огляду (74), і нещодавно проведеного великого популяційного дослідження типу «випадок–контроль» (75), чітко зазначено збільшення випадків конотрункальних вад серця. В останньому дослідженні також було висунуто припущення щодо збільшення кількості випадків розщілин губи та піднебіння.

У ході загальнонаціонального когортного дослідження в Данії також було виявлено, що прийом перорального флуконазолу під час вагітності був пов'язаний з підвищеним ризиком спонтанного аборту порівняно до випадків вагітності без застосування препаратів групи азолів або лише з місцевим впливом (76). При проведенні когортного дослідження з використанням даних шведського та норвезького реєстрів ( $n=1\,485\,316$  випадків вагітності) не було виявлено зв'язку між застосуванням флуконазолу під час вагітності та ризиком мертвородження або неонатальної смертності (77). У більшості досліджень щодо впливу флуконазолу під час вагітності враховували призначення препарату у низьких дозах та нетривале використання.

Враховуючи повідомлення про вроджені вади розвитку, FDA змінила категорію флуконазолу з С на D та обмежила його застосування під час вагітності лише одноразовим прийомом у низьких дозах при вагінальному кандидозі (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>). Призначення флуконазолу в першому триместрі вагітності можливе лише у випадках, коли користь перевищує ризики. Після індукційної терапії жінкам під час вагітності слід призначати амфотерицин В з прийомом один раз на тиждень у першому триместрі (71). Після першого триместру, за необхідності, можливе переведення на пероральний прийом флуконазолу в дозі 200 мг/добу.

За даними серії випадків 12 вагітних жінок з Уганди із криптококовим менінгітом, які отримували індукційну терапію із застосуванням амфотерицину В дезоксихолату в дозі 0,7–1 мг/кг, материнська смертність становила 25% (71). Мертвородження та викидні були поширеним явищем під час початкової госпіталізації матері, лише 33% плодів вижили (4 живонароджені з 12 випадків вагітності) (71). Консолідуєча терапія включала щотижневий прийом амфотерицину протягом першого триместру з подальшим прийомом флуконазолу. При криптококозі, який загрожує життю, загибель плода є поширеною навіть без впливу флуконазолу (71).

Попри окремі повідомлення про вроджені вади розвитку при застосуванні ітраконазолу, у ході проспективного когортного дослідження серед понад 300 жінок, які отримували препарат під час першого триместру вагітності, підвищення ризику розвитку вроджених дефектів не було виявлено (78, 79). Однак загалом **слід уникати** застосування противірибкових лікарських засобів групи азолів під час першого триместру вагітності (**ВІІ**). Вориконазол (у дозах, нижчих за терапевтичні), посаконазол і ізавуконазол, за результатами моделювання на тваринах, мають тератогенний та ембріотоксичний вплив; належних контрольованих досліджень серед жінок не проводили. Застосування цих препаратів, зокрема під час першого триместру вагітності, **слід уникати** (**АІІ**).

### Рекомендації з профілактики та лікування криптококозу

#### Лікування криптококового менінгіту

Лікування криптококозу складається з трьох етапів: індукційної, консолідуєчої та підтримувальної терапії.

### ***Індукційна терапія (принаймні 2 тижні, із подальшою консолідуючою терапією)***

#### *Рекомендовані схеми*

- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (**AI**); *або*
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щодня + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (**AI**) – в умовах обмежених ресурсів і за відсутності ризику дисфункції нирок.

**Примітка.** При порушенні ниркових функцій необхідне коригування дози флуцитозину (див. додаток, таблицю 6).

#### *Альтернативні схеми*

- Амфотерицину В ліпідний комплекс в дозі 5 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (**ВII**); *або*
- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно + флуконазол в дозі 800–1200 мг, п/о або в/в, щоденно (**ВIII**); *або*
- Флуконазол в дозі 1200 мг, п/о або в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (**ВII**); *або*
- Флуконазол в дозі 800 мг, п/о або в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (**ВIII**); *або*
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно + флуконазол в дозі 800–1200 мг, п/о або в/в, щоденно (**VI**); *або*
- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно, монотерапія (**VI**); *або*
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно, монотерапія (**VI**); *або*
- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно+ флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу протягом одного тижня, потім – флуконазол в дозі 1200 мг, п/о, один раз на добу (**ВIII**); *або*
- Флуконазол в дозі 1200 мг, п/о або в/в, щоденно, монотерапія (**CI**).

За відсутності клінічного покращення або при нестабільних показниках, слід продовжувати індукційну терапію, доки не буде отримано негативний результат культурального дослідження зразків СМР (**ВIII**).

### ***Консолідуюча терапія (принаймні 8 тижнів, із подальшою підтримувальною терапією)***

#### *Рекомендовані схеми*

- Флуконазол в дозі 800 мг, п/о, один раз на добу (**AI**).
- У клінічно стабільних пацієнтів з негативним результатом культурального дослідження зразків СМР можливе зниження дози до 400 мг, п/о, один раз на добу (**AI**).
- Якщо результат культурального дослідження зразків СМР залишається позитивним (але пацієнт клінічно стабільний) після двох тижнів індукційної терапії, слід збільшити дозу флуконазолу до 1200 мг і провести люмбальну пункцію через 2 тижні (**ВIII**); тривалість консолідуючої терапії має становити 8 тижнів з моменту отримання негативного результату культурального дослідження зразків СМР (**AI**).

#### ***Підтримувальна терапія***

##### *Рекомендована схема*

- Флуконазол в дозі 200 мг, п/о, протягом принаймні одного року з початку протигрибкової терапії (**AI**).

### **Показання для припинення підтримувальної терапії**

#### **Відповідність наступним критеріям (ВІІ)**

- Проведення протигрибкової терапії принаймні протягом одного року; *та*
- Відсутність симптомів криптококової інфекції; *та*
- Стабільна кількість клітин CD4 на рівні  $\geq 100$  клітин/мм<sup>3</sup> та пригнічення РНК ВІЛ на фоні ефективної АРТ.

#### **Показання для відновлення підтримувальної терапії**

- Зниження кількості клітин CD4 до рівня  $< 100$  клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ).

#### **Лікування позалегеневого криптококозу без ураження ЦНС, дифузного легеневого захворювання або безсимптомних пацієнтів з ізольованою криптококовою антигенемією (титр ІХА сироватки крові $\geq 1:640$ )**

- Таке ж, як і при ураженні ЦНС (ВІІІ).

#### **Лікування захворювання з легневими інфільтратами без ураження ЦНС або безсимптомних пацієнтів з ізольованою криптококовою антигенемією (титр ІХА сироватки крові $\leq 1:320$ )**

- Флуконазол в дозі 400–800 мг, п/о, щоденно, протягом 10 тижнів, далі – флуконазол в дозі 200 мг, щоденно, протягом 6 місяців (ВІІІ).

### **Інші рекомендації/коментарі**

- Додавання флуцитозину до амфотерицину В асоціюється із швидшим отриманням культурального підтвердження відсутності збудника у СМР, зниженням ризику подальшого рецидиву та підвищенням показників виживаності.
- При призначенні пацієнтам флуцитозину необхідно проводити моніторинг концентрації препарату в крові з контролем через 2 години після прийому; після введення 3–5 доз концентрація має бути у діапазоні між 25 і 100 мг/л. Якщо рівень флуцитозину неможливо визначити, альтернативним варіантом є проведення принаймні двічі на тиждень загального аналізу крові для моніторингу цитопенії.
- При проведенні люмбальної пункції слід завжди визначати ВЧТ. Проведення повторних люмбальних пункцій є дуже важливими для ефективного лікування симптоматичного підвищення ВЧТ і покращення показників виживаності (АІІ).
- Типова тривалість індукційної терапії становить два тижні. Проте, у разі виникнення вираженої токсичності через застосування амфотерицину В, застосування цього препарату принаймні протягом одного тижня не поступається в ефективності двом тижням прийому амфотерицину В дезоксихолату (ВІІІ) (24).
- Кортикостероїди не слід планово застосовувати під час індукційної терапії, лише за необхідності лікування СВІС (АІ).
- Застосування кортикостероїдів і манітолу не ефективно для зниження ВЧТ і **не рекомендоване** (АІІІ).
- Захворювання, збудниками яких є *C. gattii*, слід лікувати так само, як захворювання, збудниками яких є *C. neoformans* (ВІІІ).
- Можливим є виникнення взаємодій лікарських засобів усіх триазольних протигрибкових засобів із багатьма АРВП та іншими протимікробними препаратами. Такі взаємодії є складними, інколи – двосторонніми. У таблиці 4 додатку наведено перелік таких взаємодій, а також рекомендації щодо коригування дози, якщо це можливо.

## Літературні джерела

1. Aberg J, WG. P. Cryptococcosis. In: Secondary Aberg J, WG. P, eds. Subsidiary Aberg J, WG. P, trans. Secondary Cryptococcosis. Vol. ed. New York, NY: Churcill Livingstone; 2002:498–510.
2. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):789–794. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12627365>.
3. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873–881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28483415>.
4. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, Prevots DR, Williamson PR. Epidemiology of Cryptococcal Meningitis in the US: 1997–2009. *PLoS One*. 2013;8(2):e56269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23457543>.
5. Rhein J, Hullsiek KH, Evans EE, et al. Detrimental outcomes of unmasking cryptococcal meningitis with recent ART initiation. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):ofy122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30094292>.
6. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):47–54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619732>.
7. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*. 2009;23(6):701–706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279443>.
8. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(1):45–53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378231>.
9. Ssebambulidde K, Bangdiwala AS, Kwizera R, et al. Symptomatic Cryptococcal Antigenemia Presenting as Early Cryptococcal Meningitis With Negative Cerebral Spinal Fluid Analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2094–2098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30256903>.
10. French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002;16(7):1031–1038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953469>.
11. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1994;18(5):789–792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8075272>.
12. Beyene T, Zewde AG, Balcha A, et al. Inadequacy of high-dose fluconazole monotherapy among cerebrospinal fluid cryptococcal antigen (CrAg)-positive human immunodeficiency virus-infected persons in an Ethiopian CrAg screening program. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2126–2129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020172>.
13. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. *J Clin Microbiol*. 2019;57(1):e01238–18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257903>.

14. Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(3):268–273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711635>.
15. Hanson KE, Slechta ES, Killpack JA, et al. Preclinical assessment of a fully automated multiplex PCR panel for detection of central nervous system pathogens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(3):785–787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719436>.
16. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2251–2261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27335149>.
17. O’Halloran JA, Franklin A, Lainhart W, Burnham CA, Powderly W, Dubberke E. Pitfalls associated with the use of molecular diagnostic panels in the diagnosis of cryptococcal meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255738>.
18. McKenney J, Bauman S, Neary B, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986–2012. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):959–965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422390>.
19. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1049–1056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452633>.
20. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):225–232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20536366>.
21. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995;332(11):700–705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854376>.
22. Jarvis JN, Leeme TB, Molefi M, et al. Short-course High-dose Liposomal Amphotericin B for Human Immunodeficiency Virus-associated Cryptococcal Meningitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):393–401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29945252>.
23. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997;337(1):15–21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203426>.
24. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1004–1017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539274>.
25. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 6:S409–413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809927>.

26. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):710–718. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770733>.
27. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, Lortholary O, French Cryptococcosis Study G. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med*. 2007;4(2):e21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284154>.
28. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study G. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One*. 2008;3(8):e2870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682846>.
29. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1291–1302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550668>.
30. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994;19(4):741–745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803641>.
31. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):76–80. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554704>.
32. Longley N, Muzoora C, Taseera K, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clin Infect Dis*. 2008;47(12):1556–1561. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990067>.
33. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):338–344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038244>.
34. Kanyama C, Molloy SF, Chan AK, et al. One-year mortality outcomes from the advancing cryptococcal meningitis treatment for Africa Trial of Cryptococcal Meningitis Treatment in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2020;70(3):521–524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155650>.
35. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550277>
36. Kabanda T, Siedner MJ, Klausner JD, Muzoora C, Boulware DR. Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):113–116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065327>.
37. Aberg JA, Watson J, Segal M, Chang LW. Clinical utility of monitoring serum cryptococcal antigen (sCRAG) titers in patients with AIDS-related cryptococcal disease. *HIV Clin Trials*. 2000;1(1):1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590483>.
38. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1775–1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19441980>.
39. Rolfes MA, Rhein J, Schutz C, et al. Cerebrospinal fluid culture positivity and clinical outcomes after amphotericin-based induction therapy for cryptococcal meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(4):ofv157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26716103>.



40. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28(2): 291–296. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10064246>.
41. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1122–1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12715306>.
42. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(4):745–755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135526>.
43. Thompson GR, 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):356–362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169478>.
44. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(12):793–798. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1538722>.
45. Faini D, Kalinjuma AV, Katende A, et al. Laboratory-Reflex Cryptococcal Antigen Screening Is Associated With a Survival Benefit in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;80(2):205–213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30422904>.
46. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2487–2498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963568>.
47. Scriven JE, Rhein J, Hullsiek KH, et al. Early ART after cryptococcal meningitis is associated with cerebrospinal fluid pleocytosis and macrophage activation in a multisite randomized trial. *J Infect Dis*. 2015;212(5):769–778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651842>.
48. Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BI, et al. Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated Immune reconstitution inflammatory syndrome (C-IRIS). *AIDS*. 2013;27(13):2089–2099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525034>.
49. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1607–1614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057102>.
50. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17(2):137–142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9473014>.
51. Newton PN, Thai le H, Tip NQ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):769–772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203177>.
52. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374(6):542–554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863355>.
53. Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, et al. Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):ofu070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734140>.

54. Davis MR, Nguyen MH, Donnelley MA, Thompson 3<sup>rd</sup> GR. Tolerability of long-term fluconazole therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(3):768–771. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535104/>
55. Shelburne SA, 3<sup>rd</sup>, Darcourt J, White AC, Jr., et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):1049–1052. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825000>.
56. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):251–261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334848>.
57. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 2010;202(6):962–970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677939>.
58. Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BI, et al. Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2013;27(13):2089–2099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525034>.
59. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(11):791–802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029993>.
60. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7(12):e1000384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21253011>.
61. Kuttiatt V, Sreenivasa P, Garg I, Shet A. Cryptococcal lymphadenitis and immune reconstitution inflammatory syndrome: current considerations. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(8):664–668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534892>.
62. Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, et al. Trends in antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(11):3065–3069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600357>.
63. Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):322–328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838190>.
64. Chesdachai S, Rajasingham R, Nicol MR, et al. Minimum Inhibitory Concentration Distribution of Fluconazole against *Cryptococcus* Species and the Fluconazole Exposure Prediction Model. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10):ofz369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31420668>.
65. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* 1997;11(12):1463–1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9342068>.
66. Chen SC, Australasian Society for Infectious Diseases Mycoses Interest G. Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49 Suppl 1(Suppl 1):57–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801583>.



67. Jarvis JN, Meintjes G, Williams Z, Rebe K, Harrison TS. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa: the role of inadequate secondary prophylaxis. *S Afr Med J*. 2010;100(6):378–382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526411>.
68. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2002;137(4):239–250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186514>.
69. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1329–1331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746781>.
70. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):565–571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765351>.
71. Pastick KA, Nalintya E, Tugume L, et al. Cryptococcosis in pregnancy and the postpartum period: Case series and systematic review with recommendations for management. *Med Mycol*. 2020;58(3):282–292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31689712>.
72. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):336–340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838193>.
73. Zhang Z, Zhang X, Zhou YY, Jiang CM, Jiang HY. The safety of oral fluconazole during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(13):1546–1552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446677>.
74. Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2013;369(9):830–839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984730>.
75. Howley MM, Carter TC, Browne ML, Romitti PA, Cunniff CM, Druschel CM. Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):657 e651–659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26640069>.
76. Mølgaard-Nielsen D, Svanstrom H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA*. 2016;315(1):58–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746458>.
77. Pasternak B, Wintzell V, Furu K, Engeland A, Neovius M, Stephansson O. Oral Fluconazole in Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Death. *JAMA*. 2018;319(22):2333–2335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29896619>.
78. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf*. 2009;32(3):239–244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.
79. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):617–620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.

## Гістоплазмоз

(останні зміни внесені 13 вересня 2019 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Збудником гістоплазмозу є диморфний грибок *Histoplasma capsulatum*. Ендемічними вогнищами інфекції є центральні й південно-центральні частини США з найвищими показниками інфікування в Огайо та долині ріки Міссісіпі. Гістоплазмоз також поширений у Латинській Америці та країнах Карибського басейну; в інших частинах світу відзначають поодинокі випадки. В ендемічних районах частота ураження ВІЛ-інфікованих пацієнтів сягає 5%. Кількість клітин CD4 < 150 клітин/мм<sup>3</sup> асоціюється з підвищеним ризиком симптоматичного захворювання (1, 2).

Інфікування гістоплазмозом відбувається внаслідок вдихання мікроконідій, які утворюються в міцеліальній фазі. Часто спостерігають безсимптомне дисеміноване поширення інфекції, клітинний імунітет є дуже важливим для контролю інфекції. При зниженні клітинного імунітету можлива реактивація прихованого вогнища інфекції, набутої багатьма роками раніше, вважається, що саме цим механізмом зумовлене захворювання в не ендемічних районах. Частота виникнення випадків симптоматичного гістоплазмозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів знизилась після впровадження ефективної АРТ. Проте гістоплазмоз є СНІД-індикаторним захворюванням у 25–61% пацієнтів (3, 4).

### Клінічні прояви

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів частими клінічними проявами прогресуючого дисемінованого гістоплазмозу є лихоманка, втомлюваність, схуднення та гепатоспленомегалія. Кашель, біль у грудях та задишку спостерігають приблизно у 50% пацієнтів (1, 4). Порушення з боку ЦНС, ШКТ і виникнення шкірних уражень відзначають рідше, хоча в ряді випадків у Панамі діарею спостерігали у 50% пацієнтів (5). Приблизно у 10% пацієнтів відзначають шок та поліорганну недостатність. У пацієнтів, хворих на гістоплазмоз з ураженням ЦНС, зазвичай спостерігають лихоманку і головний біль, а при ураженні головного мозку – судоми, вогнища неврологічного дефіциту та зміну психічного статусу (6). Маніфестаціями ураження ШКТ є діарея, лихоманка, біль у животі та схуднення (7). У пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 300 клітин/мм<sup>3</sup> гістоплазмоз часто обмежений ураженням респіраторної системи і супроводжується кашлем, болем у грудях, характерним для плевриту, та лихоманкою.

### Діагностика

Виявлення антигенів до *Histoplasma* у зразках крові або сечі є чутливим методом швидкої діагностики дисемінованого гістоплазмозу та гострого легеневого гістоплазмозу (8), але нечутливим при хронічних формах легеневої інфекції. Застосування нових методів дослідження для кількісного визначення дозволяє виявити антигени в сечі у 100% пацієнтів, а в сироватці крові – у 92% пацієнтів, хворих на СНІД та дисемінований гістоплазмоз (9). Виявлення антигенів у змивній рідині бронхів є корисним методом для діагностики легеневого гістоплазмозу (10). У пацієнтів з тяжкою формою дисемінованого гістоплазмозу в мазках периферичної крові можливе виявлення мікроорганізмів, занурених всередину лейкоцитів. Гістологічне дослідження біоптатів уражених тканин дозволяє виявити характерні брунькоподібні дріжджові клітини діаметром від 2 до 4 мкм.

*H. capsulatum* висівають із зразків крові, кісткового мозку, респіраторного секрету та зразків інших уражених тканин у > 85% пацієнтів, хворих на СНІД і дисемінований гістоплазмоз, але для росту мікроорганізмів знадобиться декілька тижнів (11). У пацієнтів зі СНІДом та дисемінованим гістоплазмозом серологічні тести менш ефективні, ніж дослідження на антигени, але вони можуть бути корисні при використанні у пацієнтів з легеневиими захворюваннями, в яких збережено функцію імунної відповіді (11, 12).

Встановлення діагнозу «гістоплазмовий менінгіт» є складним. Зазвичай за результатами дослідження СМР виявляють лімфоцитарний плеоцитоз, підвищений вміст білка та низьку концентрацію глюкози. Грибкові штами переважно не виявляють, позитивний результат культурального дослідження зразків СМР отримують рідко (6). У нещодавньому огляді гістоплазмозу ЦНС, до якого було включено пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, позитивний результат культурального дослідження було отримано у 38% пацієнтів (31). Антиген гістоплазми може бути виявлений в СМР у значно більшій кількості випадків, а антитіла проти *H. capsulatum* виявляють приблизно у половині випадків (31). Позитивний результат тесту на антигени або антитіла у зразках СМР є діагностичною ознакою наявності гістоплазмозу.

В окремих пацієнтів результат жодного із зазначених специфічних тестів не є позитивним, відтак, гіпотетичний діагноз менінгіту, збудником якого є *Histoplasma*, є передбачуваним у пацієнтів із дисемінованим гістоплазмозом та ознаками інфекційного ураження ЦНС, інші причини якого не виявлені.

### **Запобігання зараженню**

Люди з ВІЛ, які проживають в ендемічних районах або відвідують ендемічні осередки гістоплазмозу, не можуть повністю убезпечитись від інфікування; пацієнтам з кількістю клітин CD4 < 150 клітин/мм<sup>3</sup> слід уникати діяльності, пов'язаної з високим ризиком інфікування (VIII). До такої діяльності належить робота з ґрунтом, що пов'язано із пилоутворенням, чищення пташників, забруднених послідом, ворухіння гнізд, контамінованих послідом птахів або кажанів, участь у прибиранні, ремонті та знесенні старих будинків, спуск у печери.

### **Профілактика захворювання**

#### *Показання для первинної профілактики*

За даними проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, ітраконазол знижує частоту випадків гістоплазмозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, які мешкають в ендемічній щодо гістоплазмозу місцевості (13). Призначення профілактики з використанням ітраконазолу в дозі 200 мг/добу є доцільним у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 150 клітин/мм<sup>3</sup>, високим ризиком інфікування у професійній діяльності або у пацієнтів, які проживають у місцевості з дуже високим рівнем захворюваності на гістоплазмоз (>10 випадків на 100 людино-років) (VI).

#### *Показання для припинення первинної профілактики*

Первинну профілактику можна відмінати у пацієнтів із стабільним показником кількості клітин CD4 на рівні  $\geq 150$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом 6 місяців на фоні АРТ (VIII). Профілактику слід відновити, якщо кількість клітин CD4 зменшується до рівня < 150 клітин/мм<sup>3</sup> (VIII).

### **Лікування**

За даними рандомізованого клінічного випробування, в/в введення ліпосомального амфотерицину В (в дозі 3 мг/кг/добу) було ефективнішим за в/в введення стандартного амфотерицину В дезоксихолату (в дозі 0,7 мг/кг/добу), забезпечивши швидшу і повнішу відповідь, зниження показників смертності та зменшення токсичного впливу (14). Враховуючи ці дані, пацієнтам із дисемінованим гістоплазмозом середнього та високого ступеня тяжкості слід призначати ліпосомальний амфотерицин В для в/в введення (в дозі 3 мг/кг/добу) протягом двох тижнів або до моменту клінічного покращення (AI). Ліпідний комплекс амфотерицину В (5 мг/кг/добу) можна використовувати в умовах обмежених ресурсів або непереносимості пацієнтом ліпосомального амфотерицину В (AIII).

Терапія з пероральним застосуванням ітраконазолу із поступовим зниженням дози від 200 мг тричі на добу протягом трьох днів до 200 мг двічі на добу має проводитись принаймні упродовж 12 місяців (AII) (15). Через ризик нестійкої абсорбції ітраконазолу і

виникнення взаємодії лікарських засобів між ітраконазолом та ПП, ефавіренцем, рилпівірином, етравірином й багатьма іншими препаратами слід проводити визначення концентрації ітраконазолу в сироватці крові. Рекомендований показник у сироватці крові становить 1–2 мкг/мл, а кількість і тяжкість небажаних реакцій збільшується при рівні  $\geq 4$  мкг/мл (16).

При дисемінованому гістоплазмозі легкого ступеня рекомендованою початковою терапією є пероральне призначення ітраконазолу в дозі 200 мг тричі на добу протягом трьох днів з подальшим зниженням дози до 200 мг та прийомом двічі на добу (АІІ) (15, 16). Перевагу слід надавати ітраконазолу в рідкій формі, який необхідно приймати натщесерце, оскільки так він краще засвоюється і не потребує шлункової кислоти для абсорбції, втім ця лікарська форма має гірший профіль переносимості, ніж капсули, які слід приймати разом з їжею.

При гострому легеневому гістоплазмозі у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із функцією імунної системи у межах норми, свідченням чого є кількість клітин CD4 > 300 клітин/мм<sup>3</sup>, слід призначати таке саме лікування, як і в імунокомпетентних осіб (АІІ) (15).

Пацієнтам з підтвердженим менінгітом слід призначати ліпосомальний амфотерицин В як засіб початкової терапії в дозі 5 мг/кг терміном 4–6 тижнів (АІІІ). Потім слід призначати підтримувальну терапію із застосуванням ітраконазолу в дозі 200 мг з прийомом 2 або 3 рази на добу протягом принаймні одного року до отримання негативних результатів дослідження СМР (АІІІ) (15).

Враховуючи наявні дані, у незначній кількості пацієнтів, хворих на СНІД або імунодефіцит іншої етіології (17–20), при лікуванні гістоплазмозу було відзначено ефективність посаконазолу та вориконазолу для перорального застосування, їхнє використання може бути прийнятною альтернативою у терапії пацієнтів з непереносимістю ітраконазолу при захворюванні середнього ступеня тяжкості (ВІІІ). При використанні вориконазолу визначення мінімальної концентрації у сироватці крові слід проводити через 5 днів терапії, її рівень має становити 2–5 мкг/мл. Рівень концентрації значно різниться у різних пацієнтів та з часом в одного пацієнта. Її рівень може змінюватись через проблеми з абсорбцією та виникнення взаємодії лікарських засобів. Нейротоксичність і гепатотоксичність пов'язані з рівнем у сироватці крові > 5 мкг/мл, але в окремих пацієнтів можуть виникати побічні реакції при нижчому рівні концентрації. Концентрацію посаконазолу у сироватці крові слід визначати через 5 днів терапії для забезпечення належної абсорбції і досягнення концентрації > 1 мкг/мл.

При лікуванні гістоплазмозу флуконазол є менш ефективним, ніж ітраконазол, але доведено, що засіб є помірно ефективним в дозі 800 мг/добу, тому він є доцільною альтернативою у терапії пацієнтів з непереносимістю ітраконазолу (СІІ) (21). Ехінокандини не мають активності щодо *H. Capsulatum* і їх **не слід застосовувати** у терапії пацієнтів, хворих на гістоплазмоз (АІІІ) (22). Ізавуконазол використовували у дуже невеликій кількості пацієнтів з гістоплазмозом, щоб його на сьогодні можна було рекомендувати.

#### *Особливості початку АРТ*

ВІЛ-інфікованим пацієнтам після встановлення діагнозу гістоплазмоз слід починати проведення АРТ якомога швидше після початку протигрибкової терапії (АІІІ). Виникнення запального СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на гістоплазмоз, відзначають нечасто (22, 23). Отже, **не слід відкладати АРТ** через ризик розвитку СВІС (АІІІ).

Існує ризик виникнення складних, подекуди двосторонніх взаємодій лікарських засобів при використанні всіх триазольних протигрибкових препаратів з окремими АРВП та іншими протимікробними засобами. У таблиці 4 додатку наведено перелік взаємодій та рекомендації щодо коригування режиму дозування, якщо це можливо.

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

Проведення періодичного моніторингу наявності антигенів до *Histoplasma* у сироватці крові або сечі є корисним для визначення відповіді на лікування. Збільшення вмісту антигенів свідчить про рецидив. Оскільки абсорбція ітраконазолу є нестійкою, його концентрацію у зразку сироватки крові, взятої через 2 тижні лікування, слід визначати за підозри щодо відсутності прихильності до лікування або при наявності у терапії препаратів, що можуть призвести до виникнення взаємодій лікарських засобів. Концентрація у сироватці крові має становити >1 мкг/мл.

Як вже було зазначено, СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на гістоплазмоз, спостерігають нечасто (22, 23).

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Рівень смертності залишається високим серед пацієнтів, хворих на СНІД та дисемінований гістоплазмоз, більшість із яких не отримували АРТ до встановлення діагнозу гістоплазмоз (3–5, 12). Пацієнтам із важкою формою захворювання або за відсутності відповіді на початкову протигрибкову терапію із застосуванням препаратів групи азолів слід призначати ліпосомальний амфотерицин В (АШ). Посаконазол та вориконазол для перорального застосування можуть бути прийнятною альтернативою у терапії пацієнтів з непереносимістю ітраконазолу або захворюванням середнього ступеня тяжкості (ВШ) (17–20); також можливе застосування флуконазолу в дозі 800 мг/добу (СШ) (21). Виникнення взаємодії лікарських засобів може обмежувати застосування вориконазолу в терапії пацієнтів, які отримують ННІЗТ або ІП (див. додаток, таблицю 4). При застосуванні посаконазолу відзначають менший ризик виникнення взаємодії лікарських засобів з АРВП, ніж при використанні вориконазолу.

### **Профілактика рецидиву**

#### *Показання для вторинної профілактики*

Довготривалу супресивну терапію із застосуванням ітраконазолу (200 мг/добу) слід призначати пацієнтам з дисемінованим захворюванням важкого перебігу або ураженням ЦНС (АШ), а також після повторної індукційної терапії при виникненні рецидиву захворювання всупереч дотриманню режиму і призначенню належного лікування (ВШ). Флуконазол є менш ефективним, ніж ітраконазол у такій терапії, але має певну ефективність при призначенні у дозі 400 мг/добу (24, 25). Результати застосування вориконазолу та посаконазолу за таких умов не досліджували.

#### *Показання для припинення вторинної профілактики*

За даними дослідження, профінансованого Клінічною групою лікування СНІДу (AIDS Clinical Treatment Group, ACTG), відміна ітраконазолу є безпечною у пацієнтів, які отримували лікування гістоплазмозу і мають високими показниками імунологічної відповіді на АРТ (25). Пацієнти, залучені до цього дослідження, отримували терапію із застосуванням ітраконазолу впродовж >1 року; за результатами культурального дослідження зразків крові збудника не виявлено, вміст антигенів до *Histoplasma* становив <2 одиниць, кількість клітин CD4 $\geq$ 150 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні ефективної АРТ протягом 6 місяців. У 32 пацієнтів, тривалість подальшого спостереження яких становила 24 місяці, не відзначено виникнення рецидивів (25). Отже, відміна супресивної протигрибкової терапії із застосуванням препаратів групи азолів видається безпечною у пацієнтів, які відповідають зазначеним вище критеріям, із поправкою на те, що рівень визначуваних антигенів на сьогодні визначають у 2 нг/мл (АІ). Поновлювати супресивну терапію слід при зниженні кількості клітин CD4 до рівня <150 клітин/мм<sup>3</sup> (ВШ).

### Особливі рекомендації під час вагітності

При початковій терапії гістоплазмозу у вагітних жінок перевагу слід надавати амфотерицину В або його ліпідному комплексу. Значний клінічний досвід застосування амфотерицину В не свідчить про тератогенний вплив лікарського засобу. Необхідним є проведення обстеження дітей, народжених жінками, які отримували амфотерицин В, для виявлення порушень ниркових функцій та гіпокаліємії. Хоча є повідомлення про окремі випадки вроджених вад розвитку у новонароджених при внутрішньоутробній експозиції ітраконазолу, за даними проспективного когортного дослідження серед 300 жінок, які отримували препарат у першому триместрі вагітності, не відзначено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку (26, 27). Проте краще **уникати застосування** протигрибкових препаратів групи азолів під час першого триместру вагітності (**ВІІ**). Вроджені вади розвитку, подібні до таких у тварин, зокрема патології обличчя та черепа або кінцівок, спостерігали у дітей, народжених жінками, які отримували флуконазол в дозі  $\geq 400$  мг/добу впродовж першого триместру вагітності або пізніше (28). Хоча у ряді когортних досліджень було продемонстровано відсутність підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку при експозиції на ранньому терміні вагітності, більшість пацієнток, залучених до цих досліджень, отримували флуконазол у низьких дозах або коротким курсом (29, 30). Враховуючи повідомлення про вроджені вади розвитку, FDA було змінено категорію флуконазолу з С на D та обмежено його застосування під час вагітності лише одноразовим прийомом у низьких дозах при вагінальному кандидозі (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>). Вориконазол та посаконазол, за даними моделювання на тваринних, мають тератогенний та ембріотоксичний вплив, вориконазол – у менших за терапевтичні дозах; належних контрольованих досліджень серед жінок не проводили. Застосування цих засобів, зокрема під час першого триместру вагітності, **слід уникати (АІІ)**.

### Рекомендації з профілактики та лікування захворювання, збудником якого є *Histoplasma capsulatum*

#### Запобігання першому епізоду захворювання, збудником якого є *Histoplasma capsulatum* (первинна профілактика)

##### Показання для первинної профілактики

- Кількість клітин CD4 < 150 клітин/мм<sup>3</sup>, наявність високого ризику інфікування через професійну діяльність або проживання у місцевості з дуже високим рівнем захворюваності на гістоплазмоз (>10 випадків на 100 людино-років) (**ВІ**).

##### Рекомендована схема

- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, щоденно (**ВІ**).

##### Показання для припинення первинної профілактики (**ВІІІ**)

- Пацієнт отримує АРТ; *та*
- Кількість клітин CD4  $\geq 150$  клітин/мм<sup>3</sup>; *та*
- Невизначальний рівень вірусного навантаження ВІЛ-1 протягом 6 місяців.

##### Показання для поновлення первинної профілактики

- Кількість клітин CD4 < 150 клітин/мм<sup>3</sup> (**ВІІІ**).

#### Лікування дисемінованого захворювання середнього або високого ступеня тяжкості

##### Індукційна терапія

##### Рекомендована схема

- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3 мг/кг, в/в, щоденно (**АІ**).

#### *Альтернативна схема*

- Ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 5 мг/кг, в/в, щоденно (**AIII**).

#### *Тривалість терапії*

- Два тижні або до клінічного покращення.

#### **Підтримувальна терапія**

##### *Рекомендована схема*

- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, тричі на добу, протягом трьох днів, потім – двічі на добу, упродовж принаймні 12 місяців (**AII**), із коригуванням дози, враховуючи взаємодію з АРВП та концентрації ітраконазолу в сироватці крові.

#### **Лікування дисемінованого захворювання низького ступеня тяжкості**

##### **Індукційна та підтримувальна терапія**

##### *Рекомендована схема*

- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, тричі на добу, протягом трьох днів, потім – двічі на добу, упродовж принаймні  $\geq 12$  місяців (**AII**), із коригуванням дози, враховуючи взаємодію з АРВП та концентрації ітраконазолу в сироватці крові.

##### *Альтернативні схеми*

- Посаконазол, таблетки пролонгованої дії, в дозі 300 мг, п/о, 2 рази на добу протягом одного дня, потім – в дозі 300 мг/добу, п/о (**BIII**).
- Вориконазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу протягом одного дня, потім – в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу (**BIII**).
- Флуконазол в дозі 800 мг, п/о, щоденно (**CI**).

**Примітка.** Дані рекомендації ґрунтуються на обмеженій кількості клінічних даних (щодо пацієнтів з непереносимістю ітраконазолу або із захворюванням низького ступеня тяжкості).

#### **Лікування менінгіту, асоційованого із гістоплазмозом**

##### *Індукційна терапія (4–6 тижнів)*

- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 5 мг/кг, в/в, щоденно (**AIII**).

##### *Підтримувальна терапія*

- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі або тричі на добу, протягом принаймні 12 місяців або до отримання лабораторного підтвердження відсутності збудника у СМР, із коригуванням дози, враховуючи взаємодію з АРВП та концентрації ітраконазолу в сироватці крові (**AIII**).

##### *Альтернативні схеми*

- Вориконазол в дозі 400 мг, п/о, 2 рази на добу протягом одного дня, потім – в дозі 200 мг, п/о, 2 рази на добу (**BIII**).
- Посаконазол, таблетки пролонгованої дії, в дозі 300 мг, п/о, двічі на добу протягом одного дня, потім – в дозі 300 мг/добу, п/о (**BIII**).
- Флуконазол в дозі 800 мг/добу, п/о (**CI**).

**Примітка.** Дані рекомендації ґрунтуються на обмеженій кількості клінічних даних щодо пацієнтів з непереносимістю ітраконазолу.

#### **Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)**

##### *Показання для вторинної профілактики*

- Наявність важкого дисемінованого захворювання або інфекційного ураження ЦНС після завершення курсу терапії тривалістю принаймні 12 місяців (**AIII**); *та*
- Рецидив всупереч отриманню належної попередньої терапії (**BIII**).

#### *Рекомендована схема*

- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, щоденно (АІІІ).

#### *Альтернативні схеми*

- Посаконазол, таблетки пролонгованої дії, в дозі 300 мг, п/о, один раз на добу (ВІІІ).
- Вориконазол в дозі 200 мг, п/о, 2 рази на добу (ВІІІ).
- Флуконазол в дозі 400 мг, п/о, щоденно (СІІ).

#### *Показання для припинення постійної підтримувальної терапії (АІ)*

- Отримання препаратів групи азолів упродовж >1 року; *та*
- Відсутність збудника за результатами культурального дослідження зразків крові; *та*
- Вміст антигену до гістоплазми у сироватці крові <2 нг/мл; *та*
- Кількість клітин CD4 >150 клітин/мм<sup>3</sup> протягом ≥6 місяців на фоні АРТ; *та*
- Невизначальний рівень вірусного навантаження ВІЛ.

#### *Показання для поновлення вторинної профілактики*

- Кількість клітин CD4 <150 клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІІ).

#### **Інші рекомендації**

- Необхідним є визначення концентрації ітраконазолу в сироватці крові у всіх пацієнтів для підтвердження належної абсорбції та оцінювання метаболічних змін у печінці внаслідок взаємодії лікарських засобів (АІІІ). Випадкові концентрації у сироватці крові (ітраконазол плюс гідроксіітраконазол) повинні становити 1–2 мкг/мл. Концентрації >4 мкг/мл пов'язані з підвищеною частотою та тяжкістю побічних реакцій.
- Перевагу слід надавати ітраконазолу в формі розчину для перорального застосування, а не капсулам, враховуючи кращі показники абсорбції; втім ця лікарська форма має гірший профіль переносимості. Однак ця форма може бути не потрібною, якщо концентрація ітраконазолу збільшується при одночасному отриманні інгібітору ізоферменту СYP3A4, наприклад, ІІ, посиленого ритонавіром.
- Рівень мінімальної концентрації вориконазолу у сироватці крові слід визначати через 5 днів терапії (термін, зазвичай необхідний для досягнення стабільних показників), її рівень має становити 2–5 мкг/мл. Цей показник значно відрізняється серед пацієнтів, а в окремих випадках рівень мінімальної концентрації може змінюватись через взаємодію лікарських засобів. Нейротоксичність і гепатотоксичність пов'язані з рівнем у сироватці крові >5 мкг/мл, але в окремих пацієнтів можуть виникати побічні реакції при нижчому рівні концентрації.
- Рівень мінімальної концентрації посаконазолу у сироватці крові слід визначати через 5 днів терапії (термін, зазвичай необхідний для досягнення стабільних показників) задля забезпечення належної абсорбції і досягнення концентрації >1 мкг/мл.
- При гострому легеневому гістоплазмозі у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4 >300 клітин/мм<sup>3</sup> слід призначати таке саме лікування, як і для імунокомпетентних пацієнтів (АІІІ).
- Існує ризик виникнення взаємодії усіх триазольних протигрибкових лікарських засобів із багатьма АРВП та іншими протимікробними препаратами. Такі взаємодії є складними, інколи двосторонніми. У таблиці взаємодії лікарських засобів Настанови із застосування АРВП у дорослих та підлітків наведено перелік таких взаємодій та рекомендації щодо коригування режиму дозування, якщо це можливо.



## Літературні джерела

1. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(6):361–374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233233>.
2. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1195–1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195082>.
3. Antinori S, Magni C, Nebuloni M, et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(1):22–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523050>.
4. Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ, Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(2):151–156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597967>.
5. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1199–1202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791523>.
6. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(6):844–852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15736018>.
7. Assi M, McKinsey DS, Driks MR, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55(3):195–201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545932>.
8. Swartzentruber S, Rhodes L, Kurkjian K, et al. Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):1878–1882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911965>.
9. Connolly PA, Durkin MM, Lemonte AM, Hackett EJ, Wheat LJ. Detection of histoplasma antigen by a quantitative enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(12):1587–1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913863>.
10. Hage CA, Davis TE, Fuller D, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest*. 2010;137(3):623–628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837826>.
11. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin Chest Med*. 2009;30(2):379–389viii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375642>.
12. Tobon AM, Agudelo CA, Rosero DS, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(3):576–582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172484>.
13. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1049–1056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452633>.

14. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 2002;137(2):105–109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118965>.
15. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):807–825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806045>.
16. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med.* 1995;98(4):336–342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7709945>.
17. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. *Transpl Infect Dis.* 2005;7(3–4):109–115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390398>.
18. Al-Agha OM, Mooty M, Salarieh A. A 43-year-old woman with acquired immunodeficiency syndrome and fever of undetermined origin. Disseminated histoplasmosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(1):120–123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390228>.
19. Restrepo A, Tobon A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect.* 2007;54(4):319–327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824608>.
20. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1648–1651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139290>.
21. Wheat J, MaWhinney S, Hafner R, et al. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *Am J Med.* 1997;103(3):223–232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9316555>.
22. Shelburne SA, 3rd, Darcourt J, White AC, Jr., et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):1049–1052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825000>.
23. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41(4):468–470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16652055>.
24. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;16(2):100–107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358104>.
25. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1485–1489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156489>.
26. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf.* 2009;32(3):239–244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.

27. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):617–620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.
28. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):336–340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838193>.
29. Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):172–176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400803>.
30. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(6):1645–1650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987954>.
31. Wheat J, Myint T, Guo Y, et al. Central nervous system histoplasmosis: Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(13):e0245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595679>.

## Кокцидіоїдомікоз

(останні зміни внесено 16 лютого 2021 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Виникнення кокцидіоїдомікозу зумовлено ґрунтовим грибком, збудниками захворювання є два його види – *Coccidioides immitis* та *Coccidioides posadasii*. Більшість випадків кокцидіоїдомікозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в США спостерігають у ендемічних щодо цього захворювання районах (1). У США такими регіонами є південна частина долини Сан-Хоакін в Каліфорнії, більша частина штату Арізона, південні райони штатів Юта, Невада і Нью-Мексико, західний Техас (2). Випадки, виявлені за межами цих регіонів, вважають наслідками реактивації інфекції, раніше набутої в ендемічному регіоні.

Ризик розвитку симптоматичного захворювання є вищим для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які мешкають в ендемічному регіоні та мають кількість клітин CD4 < 250 клітин/мм<sup>3</sup>, за відсутності вірусологічної супресії, а також для пацієнтів, в яких було діагностовано СНІД (3). Частота випадків та тяжкість перебігу ВІЛ-асоційованого кокцидіоїдомікозу знизилась після впровадження ефективної АРТ (4, 5).

### Клінічні прояви

Відсутність пригнічення реплікації ВІЛ та низький показник кількості клітин CD4, вірогідно, асоціюються із важким перебігом кокцидіоїдомікозу (5). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів описано чотири загально клінічні синдроми кокцидіоїдомікозу: наявність вогнищевої пневмонії, дифузної пневмонії, позалегенового ураження, зокрема менінгіту, захворювання з ураженням печінки і лімфатичних вузлів, та отримання позитивних результатів серологічних тестів без ознак локалізованої інфекції (6).

Вогнищеву пневмонію найчастіше спостерігають у пацієнтів з кількістю клітин CD4  $\geq$  250 клітин/мм<sup>3</sup>. Захворювання, яке важко відрізнити від бактеріальної негоспітальної пневмонії, супроводжується таким симптоми як кашель, лихоманка та характерний для плевриту біль в грудях (7, 8). Аденопатія середостіння, інфільтрати у верхній долі, вузлики та еозинофілія периферичної крові – усе це рідко відзначають при бактеріальній пневмонії, а виявлення цих симптомів має спонукати до припущення щодо наявності кокцидіоїдомікозу, особливо у пацієнтів, які проживають, раніше проживали або подорожували до ендемічних районів. Інші синдроми переважно спостерігають у пацієнтів з прогресуючим імунodefіцитом. Дифузна пневмонія супроводжується лихоманкою та задишкою, захворювання за клінічними ознаками важко відрізнити від ПП (9). Гіпоксемія може мати важкий перебіг, а при початковій діагностиці часто отримують негативні результати серологічних тестів.

Ознаками менінгіту є постійний головний біль та прогресуюча млявість. За результатами дослідження зразків СМР виявляють низький вміст глюкози з підвищеним вмістом білка і лімфоцитарним плеоцитозом.

Підвищені титри кокцидіоїдних антитіл навіть за відсутності симптомів можуть свідчити про ризик подальшого симптоматичного захворювання у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

### Діагностика

За результатами культурального дослідження наявність мікроорганізму підтверджується виділенням збудника із клінічних зразків або виявленням типових сферул при проведенні гістологічного дослідження уражених тканин. При проведенні культурального дослідження зразків крові збудника виявляють лише у невеликій кількості пацієнтів, переважно із дифузною пневмонією.

Серологічне дослідження для виявлення специфічного IgM та IgG імуноферментним методом, методом імунодифузії або класичними методами із застосуванням реакції зв'язування комплементу є корисним для діагностики, але у пацієнтів з низьким показником кількості клітин CD4 позитивний результат отримують рідше, ніж в імунокомпетентних осіб (10). Антитіла IgG у СМР часто виявляють методом реакції зв'язування комплементу у пацієнтів, хворих на кокцидіоїдний менінгіт, результати цього дослідження допомагають при встановленні діагнозу. При проведенні культурального дослідження зразків СМР позитивний результат отримують у менш ніж третини пацієнтів, хворих на менінгіт.

Нещодавно було впроваджено тест із специфічним антигеном. Цей метод є корисним для діагностики кокцидіоїдомікозу і дозволяє виявити антиген у зразках сечі (11) та сироватки крові (12) ВІЛ-інфікованих пацієнтів з активною формою захворювання. За результатами нещодавно проведеного дослідження, виявлення кокцидіоїдного антигену в зразках СМР має дуже високу чутливість і специфічність при діагностиці кокцидіоїдного менінгіту (36).

Також нещодавно став доступним ІХА, але він має значно нижчу чутливість, ніж ІФА (37).

Крім того, якщо доступне тестування за методом ПЛР у реальному часі, для допомоги у діагностиці кокцидіоїдомікозу можна використовувати нефіксовані клінічні зразки і фіксовані формаліном зразки тканин. Дослідження на *Coccidioides* за методом ПЛР у реальному часі є комерційно доступним, але не схвалене FDA і не затверджене для тестування пацієнтів з ВІЛ (38).

### **Запобігання зараженню**

ВІЛ-інфіковані пацієнти, які мешкають в ендемічній щодо *Coccidioides* місцевості або відвідують такі райони, не можуть повністю виключити контакт з інфекцією. Проте їм слід уникати тривалого впливу від ґрунтового пилу, зокрема перебування у місцях земельних будівельних робіт, та знаходитись у приміщенні під час піщаних буревіїв (ВІІІ).

### **Профілактика захворювання**

Первинна протигрибкова профілактика (тобто профілактика для осіб з негативними результатами серологічних тестів на *Coccidioides*) неефективна у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4, які мешкають в ендемічних районах (4), отже призначення такої профілактики **не рекомендовано (АІІІ)**. В осіб з ВІЛ, які проживають у місцевостях з високими ендемічними показниками захворювання, доцільним є проведення один або два рази на рік серологічного тестування для виявлення кокцидіоїдомікозу. В таких умовах отримання позитивного результату тестування свідчить про високий ризик активної форми захворювання у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4 (13); пацієнтам з кількістю клітин CD4 < 250 клітин/мм<sup>3</sup> рекомендовано призначення протигрибкової терапії з використанням флуконазолу в дозі 400 мг/добу (ВІІІ). В місцевостях, де захворювання не є ендемічним, проведення планового скринінгу не виявляється корисним і проводити його **не слід**.

### **Лікування**

*Лікування легеневої кокцидіоїдної інфекції легкого та помірного ступеня тяжкості*

Для пацієнтів із захворюванням помірного ступеня тяжкості, наприклад, із вогнищевою пневмонією, призначають лікування із застосуванням триазольних протигрибкових засобів (АІІ). Рекомендовано призначення флуконазолу в дозі 400 мг/добу; ітраконазол призначають в дозі 200 мг тричі на добу протягом трьох днів, потім – в дозі 200 мг двічі на добу (АІІ) (14, 15).

Дані щодо застосування триазолів нового покоління (посаконазолу (16, 17) та вориконазолу) обмежені, але призначення цих препаратів може бути доцільним у терапії

пацієнтів з відсутністю відповіді при використанні флуконазолу або ітраконазолу (**ВШ**). Вориконазол призначають ударною дозою 400 мг двічі на добу протягом одного дня, потім – в дозі 200 мг двічі на добу. Для лікування кокцидіоїдомікозу було досліджено використання декількох лікарських форм посаконазолу. Раніше застосовували рідку форму посаконазолу в дозі 400 мг двічі на добу (**ВШ**) (17), але сучасна таблетована форма посаконазолу пролонгованої дії у дозі 300 мг з прийомом двічі на добу протягом першого дня і подальшим призначенням в дозі 300 мг/добу має кращий профіль переносимості та забезпечує стабільніші концентрації у сироватці крові. Нещодавно повідомляли про синдром надлишку мінералокортикоїдів, що має прояви гіпертензії з гіпокаліємією, у деяких пацієнтів, які приймали посаконазол (39). При застосуванні посаконазолу слід контролювати артеріальний тиск і рівень калію в сироватці крові.

Дані щодо застосування протигрибкового препарату ізавуконазол для лікування кокцидіоїдомікозу у пацієнтів з ВІЛ відсутні. При застосуванні ізавуконазолу у початковій терапії 9 неінфікованих ВІЛ пацієнтів із захворюванням легень було відзначено повну або часткову ефективність лікування у 5 пацієнтів (56%) (40).

#### *Лікування легеневої кокцидіоїдної інфекції важкого ступеня або позалегеневої інфекції*

При початковому лікуванні пацієнтів з дифузним легневим або дисемінованим позалегневим захворюванням важкого ступеня перевагу слід надавати амфотерицину В (**АII**) (15). Більшість даних отримано щодо в/в застосування препарату в формі дезоксихолату з початковою дозою 0,7–1,0 мг/кг. Було виявлено лише неофіційні звіти (41) досліджень щодо результатів застосування амфотерицину В у формі ліпідного комплексу, але використання цієї лікарської форми, ймовірно, є не менш ефективним, ніж препарату у формі дезоксихолату, тому призначення амфотерицину В у формі ліпідного комплексу можливе у складі альтернативної початкової терапії (**АIII**). Для ліпідних препаратів добова доза амфотерицину В становить від 3 до 5 мг/кг. Лікування із застосуванням амфотерицину В слід проводити до досягнення клінічного покращення.

Окремі спеціалісти рекомендують комбінувати амфотерицин В з препаратами групи триазолів (флуконазолом або ітраконазолом в дозі 400 мг/добу; при ураженні кісток перевагу слід надавати ітраконазолу) на початковому етапі лікування, а після відміни амфотерицину В – продовжувати лікування триазолом (**СIII**) (15).

#### *Лікування кокцидіоїдного менінгіту*

Лікування пацієнтів з кокцидіоїдним менінгітом слід призначати після консультації спеціаліста. Терапію починають із призначення протигрибкових лікарських засобів групи триазолів. Перевагу слід надавати флуконазолу для в/в або п/о застосування в дозі 400–800 мг/добу (**АII**) (14, 18), хоча є повідомлення і про ефективність використання ітраконазолу в дозі 400–600 мг/добу (**ВII**) (19). В окремих випадках успішним було застосування вориконазолу (**ВШ**) (21–23), посаконазолу (**СIII**) (17, 20) та ізавуконазолу (**СШ**) (42). Всупереч призначенню ефективної протигрибкової терапії, у деяких пацієнтів можливий розвиток гідроцефалії – у таких випадках необхідне шунтування СМР. В окремих випадках протигрибкові лікарські засоби групи триазолів є неефективними, тоді рекомендоване інтратекальне введення амфотерицину В (**АIII**). Інтратекальне введення амфотерицину В повинно здійснюватись досвідченим спеціалістом.

#### *Особливості початку АРТ*

Після встановлення діагнозу кокцидіоїдомікозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід починати АРТ якомога швидше після початку протигрибкової терапії (**АIII**). Були повідомлення лише про один випадок запального СВІС (24), але не слід відкладати АРТ через побоювання щодо розвитку СВІС (**АIII**). Навпаки, нещодавно отримані дані щодо серії випадків (27) і дані звіту про один випадок (28) свідчать, що у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією

(тобто кількістю клітин  $CD4 < 100$  клітин/мм<sup>3</sup>) при дисемінованому захворюванні з початком АРТ може відбутися клінічне погіршення. Враховуючи отримані дані, у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією та дисемінованими захворюваннями або захворюваннями ЦНС було б доцільно відкласти АРТ на 4–6 тижнів від початку протигрибкової терапії (**ВІІ**).

*Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій (зокрема СВІС)*

Корисним є проведення моніторингу титру антитіл у СМР для визначення відповіді на лікування кожні 12 тижнів. Збільшення титру більш ніж удвічі свідчить про рецидив або клінічне загострення захворювання, у такому випадку необхідний негайний перегляд призначеної терапії. Існує ризик виникнення складної, іноді двосторонньої, взаємодії лікарських засобів при застосуванні усіх триазольних протигрибкових препаратів з багатьма АРВП та іншими протимікробними лікарськими засобами. У таблиці 4 додатку наведено перелік таких взаємодій і рекомендації щодо коригування дози, якщо це можливо.

*Заходи на випадок невдачі терапії*

Пацієнтам із важким перебігом кокцидіоїдомікозу за відсутності відповіді на початкову протигрибкову терапію із застосуванням флуконазолу або ітраконазолу слід призначати в/в амфотерицин В у формі дезоксихолату або ліпідного комплексу (**АІІ**). У пацієнтів із захворюванням низького ступеня тяжкості можна розглянути доцільність призначення п/о посаконазолу (**ВІІ**) або вориконазолу (**ВІІІ**) в дозі 200 мг двічі на добу, хоча дані щодо їх ефективності є обмеженими. Виникнення взаємодії лікарських засобів може обмежувати застосування вориконазолу в терапії пацієнтів, які отримують ННІЗТ або ритонавір (див. додаток, таблицю 4). При застосуванні посаконазолу відзначають виникнення меншої кількості лікарських взаємодій з АРВП, ніж при використанні вориконазолу.

## **Профілактика рецидиву**

*Показання для вторинної профілактики*

Слід розглянути доцільність призначення постійної супресивної терапії із застосуванням флуконазолу (в дозі 400 мг/добу) або ітраконазолу (в дозі 200 мг/добу) після завершення початкового курсу лікування кокцидіоїдомікозу у пацієнтів з вірусемією ВІЛ або кількістю клітин  $CD4$  на рівні  $< 250$  клітин/мм<sup>3</sup> (**АІІ**). За відсутності відповіді на флуконазол або ітраконазол як альтернативу можна застосовувати посаконазол (в дозі 200 мг, двічі на добу) (**ВІІ**) або вориконазол (в дозі 200 мг, двічі на добу) (**ВІІІ**).

*Показання для припинення вторинної профілактики*

У пацієнтів з вогнищевою кокцидіоїдною пневмонією після клінічної відповіді на протигрибкову терапію із кількістю клітин  $CD4 \geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup> на фоні ефективної АРТ ризик виникнення рецидиву кокцидіоїдомікозу є низьким. Доцільним є припинення вторинної профілактики після завершення 3–6-місячного курсу (**АІІ**) із подальшим моніторингом для своєчасного виявлення рецидиву (періодичне проведення рентгенограми грудної клітки і серологічних досліджень).

Виникнення рецидиву спостерігають у 25–33% пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, із дифузним легенеvim захворюванням або дисемінованим кокцидіоїдомікозом без ураження оболонок головного мозку (25, 26). Також рецидив може розвинути у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин  $CD4 \geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup> та пригніченням вірусного навантаження на фоні АРТ (27). Деякі спеціалісти рекомендують не припиняти протигрибкову терапію (**ВІІ**), втім, таке рішення має прийматись спільно з експертом. Оскільки виникнення рецидивів спостерігали у 80% пацієнтів, хворих на менінгіт, після припинення застосування триазолів (28), лікування кокцидіоїдного менінгіту слід проводити впродовж усього життя (**АІІ**).



### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Ризик виникнення дисемінованого кокцидіоїдомікозу підвищується за умови розвитку захворювання під час другого або третього триместру вагітності (29). При початковій терапії кокцидіоїдомікозу у вагітних жінок перевагу слід надавати амфотерицину В або його ліпідному комплексу. Значний клінічний досвід застосування амфотерицину В свідчить про відсутність тератогенного впливу цього лікарського засобу. Але необхідним є проведення обстеження дітей, народжених жінками, які отримували амфотерицин В, для своєчасного виявлення порушень ниркової функції та гіпокаліємії.

Виникнення вроджених вад розвитку, подібних до таких у тварин, зокрема патології обличчя та черепа або кінцівок, спостерігали у дітей, народжених жінками, які отримували флуконазол протягом першого триместру вагітності або пізніше (30). Хоча у ряді когортних досліджень було продемонстровано відсутність підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку при експозиції на ранньому терміні вагітності, більшість пацієток, залучених до цих досліджень, отримували флуконазол у низьких дозах або коротким курсом (31, 32). Враховуючи повідомлення про виникнення вроджених вад розвитку, FDA було змінено категорію флуконазолу з С на D та обмежено його застосування під час вагітності лише одноразовим прийомом низької дози 150 мг у випадках вагінального кандидозу (48) (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>). Хоча є повідомлення про окремі випадки вроджених вад розвитку у новонароджених при внутрішньоутробній експозиції ітраконазолу, за даними проспективного когортного дослідження 300 жінок, які отримували препарат у перший триместр вагітності, не виявлено підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку (33, 34). У ході нещодавно проведеного систематичного огляду і метааналізу когортних досліджень/досліджень типу «випадок–контроль» (6 досліджень), в яких було проаналізовано понад 16 000 випадків впливу флуконазолу протягом першого триместру вагітності та задокументовано наслідки для плода, було виявлено незначне підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку (СШ: 1,09; 95% ДІ: 0,99–1,2;  $p=0,088$ ), включаючи вади серця та спонтанні аборти; дозування понад 150 мг було пов'язано із загальним збільшенням кількості випадків вроджених вад розвитку. В одному когортному дослідженні на основі реєстру (включеному до систематичного огляду) (43, 44) та нещодавно проведеному популяційному дослідженні типу «випадок–контроль» (45) було безпосередньо зазначено підвищення ризику виникнення конотрункальних вад серця. В останньому дослідженні також було висунуто припущення щодо підвищення ризику виникнення заячої губи з розщілиною піднебіння.

За даними загальнонаціонального когортного дослідження, проведеного у Данії, ризик спонтанного абортів був вищим у жінок, які приймали п/о флуконазол під час вагітності, ніж у жінок, які не застосовували флуконазол або використовували лише місцевий препарат групи азолів (46). У ході когортного дослідження з використанням даних шведського та норвезького реєстрів ( $n=1\,485\,316$  випадків вагітності) не було виявлено зв'язку між застосуванням флуконазолу під час вагітності та ризиком мертвонародження або неонатальної смерті (47).

Проте зазвичай **слід уникати** застосування протигрибкових лікарських засобів групи азолів під час першого триместру вагітності (**ВІІІ**). Проблемою є кокцидіоїдний менінгіт, при якому єдиною альтернативою протигрибковим препаратам групи триазолів є інтратекальне введення амфотерицину В. У таких випадках рішення щодо лікування має ґрунтуватись на врахуванні користі та потенційного ризику, і прийматись спільно вагітною жінкою, лікарем-інфекціоністом та акушером (35).

Вориконазол і посаконазол, згідно з результатами моделювання на тваринах, мають тератогенний та ембріотоксичний вплив, вориконазол – у дозах, нижчих за терапевтичні; відповідні контрольовані дослідження серед жінок не проводили. Застосування цих засобів, зокрема під час першого триместру вагітності, **слід уникати** (**АІІІ**).



За даними одного дослідження, схема лікування жінок з кокцидіодомікозом у другому або третьому триместрі може бути подібною до такої для невагітних жінок з кокцидіодомікозом (СШ) (14).

## Рекомендації з профілактики та лікування кокцидіодомікозу

### Первинна профілактика

Первинна протигрибкова профілактика для осіб з негативними серологічними тестами на *Coccidioides* не рекомендована (АШ), за винятком наступних показань.

#### Показання для первинної профілактики

- Наявність IgM або IgG за результатами серологічних досліджень.
- Відсутність ознак активного кокцидіодомікозу.
- Кількість клітин CD4 < 250 клітин/мм<sup>3</sup>.

#### Рекомендована схема

- Флуконазол в дозі 400 мг, п/о, один раз на добу (АШ).

#### Показання для припинення первинної профілактики

- Кількість клітин CD4  $\geq$  250 клітин/мм<sup>3</sup> з вірусологічною супресією на фоні АРТ (ВШ).
- Рекомендовано проведення ретельного клінічного спостереження (ВШ).

### Лікування легеневої інфекції легкого та помірного ступеня тяжкості (вогнищевій пневмонії)

#### Показання до лікування

- Пацієнти з клінічно легким перебігом інфекції, таким як при вогнищевій пневмонії.
- Пацієнти з позитивним результатом серологічного дослідження на *Coccidioides*, але легкого перебігу або без клінічних проявів захворювання.

#### Рекомендовані схеми

- Флуконазол в дозі 400 мг, п/о, один раз на добу (АШ); або
- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, тричі на добу протягом трьох днів, потім – двічі на добу (АШ).

#### Альтернативні схеми (за відсутності відповіді на флуконазол або ітраконазол)

- Вориконазол ударною дозою 400 мг двічі на добу протягом першого дня, потім – в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу (ВШ); або
- Посаконазол (таблетки пролонгованої дії) в дозі 300 мг, п/о, двічі на добу протягом першого дня, потім – 300 мг/добу (ВШ).

### Лікування тяжкого легеневого або позалегеневого захворювання без ураження оболонок головного мозку (дифузна пневмонія або тяжке дисеміноване позалегенеve захворювання)

#### Рекомендовані схеми

- Амфотерицин В ліпідний комплекс у дозі 3–5 мг/кг, в/в, щоденно (АШ); або
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно (АШ).

#### Тривалість терапії

- До досягнення клінічного покращення з подальшим переведенням пацієнта на препарати групи триазолів (ВШ).

#### Альтернативна схема

- Окремі спеціалісти рекомендують комбіноване призначення амфотерицину В і препаратів групи триазолів (флуконазолу або ітраконазолу в дозі 400 мг/добу; при ураженні кісток ітраконазолу слід надавати перевагу) із продовженням лікування триазолами після відміни амфотерицину В (СШ).

## Лікування менінгіту (рекомендована консультація із спеціалістом)

### Рекомендована схема

- Флуконазол в дозі 400–800 мг, в/в або п/о, щоденно (АІІ).

### Альтернативні схеми

- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, 2–3 рази на добу (ВІІ); або
- Вориконазол в дозі 200–400 мг, п/о, двічі на добу, (ВІІІ); або
- Посаконазол (таблетки пролонгованої дії) в дозі 300 мг, п/о, один раз на добу після ударної дози (СІІІ); або
- Ізавуконазол в дозі 372 мг кожні 8 годин протягом шістьох прийомів, потім – в дозі 372 мг щоденно (СІІІ).
- Амфотерицин В, інтратекально (АІІІ), при неефективності протигрибкових препаратів групи триазолів. Призначається після консультації з експертом, введення має здійснювати досвідчений спеціаліст.

### Лікування під час вагітності

- Протигрибкові лікарські засоби групи азолів протипоказані, їх застосування слід уникати в першому триместрі вагітності через ризик тератогенного впливу і спонтанного аборту (АІІІ).
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно (АІІІ); або
- Амфотерицин В ліпідний комплекс в дозі 3–5 мг/кг, в/в, щоденно (АІІІ).

## Постійна супресивна терапія (вторинна профілактика)

### Рекомендовані схеми

- Флуконазол в дозі 400 мг, п/о, щоденно (АІІ); або
- Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу (АІІ).

### Альтернативні схеми (за відсутності відповіді на флуконазол або ітраконазол при лікуванні у гострий період)

- Посаконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу (ВІІ); або
- Вориконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу (ВІІІ).

### Показання для припинення постійної супресивної терапії

#### При вогнищевій кокцидіоїдній пневмонії (АІІ)

- Наявність клінічної відповіді після 3–6 місяців протигрибкової терапії; та
- Кількість клітин CD4 $\geq$ 250 клітин/мм<sup>3</sup>; та
- Досягнення вірусологічної супресії на фоні ефективної АРТ; та
- Продовження моніторингу для виявлення рецидиву із проведенням періодичного рентгенографічного обстеження грудної клітки та серологічних досліджень.

#### При дифузному легеневому захворюванні або дисемінованому кокцидіоїдомікозі без ураження оболонок головного мозку

- Можливе виникнення рецидиву у 25–33% пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, і у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4 $>$ 250 клітин/мм<sup>3</sup>.
- Тривалість терапії становить не менше 12 місяців. Деякі спеціалісти рекомендують продовження терапії протягом усього життя; таке рішення слід приймати разом із експертом (ВІІІ).

#### При кокцидіоїдному менінгіті

- Виникнення рецидиву спостерігають у 80% пацієнтів після відміни препаратів групи триазолів, отже, супресивну терапію слід продовжувати протягом усього життя (АІІ).

### Інші рекомендації

- В окремих пацієнтів, хворих на менінгіт, можливим є розвиток гідроцефалії, в таких випадках необхідне шунтування СМР на додаток до протигрибкової терапії.
- Можливим є виникнення взаємодій лікарських засобів усіх триазольних протигрибкових лікарських із багатьма АРВП та іншими протимікробними препаратами. Такі взаємодії є складними, інколи – двосторонніми. У таблиці 4 додатку наведено перелік таких взаємодій, а також рекомендації з коригування дози, якщо це можливо.

### Літературні джерела

1. Jones JL, Fleming PL, Ciesielski CA, Hu DJ, Kaplan JE, Ward JW. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. *J Infect Dis.* 1995;171(4):961–966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7706825>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Increase in Coccidioidomycosis – California, 2000–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(5):105–109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214158>.
3. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med.* 1993;94(3):235–240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8095771>.
4. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994–1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1428–1434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10753734>.
5. Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):1–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995218>.
6. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, et al. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. *Medicine (Baltimore).* 1990;69(6):384–391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146461>.
7. Valdivia L, Nix D, Wright M, et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(6):958–962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707052>.
8. Kim MM, Blair JE, Carey EJ, Wu Q, Smilack JD. Coccidioidal pneumonia, Phoenix, Arizona, USA, 2000–2004. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):397–401. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239751>.
9. Mahaffey KW, Hippenmeyer CL, Mandel R, Ampel NM. Unrecognized coccidioidomycosis complicating *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients infected with the human immunodeficiency virus and treated with corticosteroids. A report of two cases. *Arch Intern Med.* 1993;153(12):1496–1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512440>.
10. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, et al. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):563–568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879781>.
11. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, et al. Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the *Coccidioides* antigen enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2008;47(8):e69–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18781884>.

12. Durkin M, Estok L, Hospenthal D, et al. Detection of *Coccidioides* antigenemia following dissociation of immune complexes. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(10):1453–1456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675225>.
13. Arguinchona HL, Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN, Mohler MJ, Fish DG. Persistent coccidioidal seropositivity without clinical evidence of active coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;20(5):1281–1285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620011>.
14. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):658–661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770727>.
15. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1217–1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206093>.
16. Anstead GM, Corcoran G, Lewis J, Berg D, Graybill JR. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1770–1776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909265>.
17. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, et al. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. *Chest.* 2007;132(3):952–958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573510>.
18. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. The NIAID-Mycoses Study Group. *Ann Intern Med.* 1993;119(1):28–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498760>.
19. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med.* 1990;112(2):108–112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153012>.
20. Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(12):1252–1254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987729>.
21. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2003;36(12):1619–1622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802765>.
22. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155250>.
23. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1648–1651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139290>.
24. Mortimer RB, Libke R, Eghbalieh B, Bilello JF. Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as superior vena cava syndrome secondary to *Coccidioides* lymphadenopathy in an HIV-infected patient. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2008;7(6):283–285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948432>.
25. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med.* 1990;89(3):282–290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2168126>.
26. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med.* 1995;98(3):249–256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872341>.

27. Mathew G, Smedema M, Wheat LJ, Goldman M. Relapse of coccidioidomycosis despite immune reconstitution after fluconazole secondary prophylaxis in a patient with AIDS. *Mycoses*. 2003;46(1-2):42-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588482>.
28. Dewsnap DH, Galgiani JN, Graybill JR, et al. Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis? *Ann Intern Med*. 1996;124(3):305-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554225>.
29. Peterson CM, Schuppert K, Kelly PC, Pappagianis D. Coccidioidomycosis and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1993;48(3):149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441516>.
30. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):336-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838193>.
31. Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(1):172-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400803>.
32. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(6):1645-1650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987954>.
33. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf*. 2009;32(3):239-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338381>.
34. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):617-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992182>.
35. Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, Pappagianis D, Watts DH, Ampel NM. Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):363-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810749>.
36. Kassis C, Zaidi S, Kuberski T, et al. Role of *Coccidioides* Antigen Testing in the Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Coccidioidal Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1521-1526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209683>.
37. Donovan FM, Ramadan FA, Khan SA, et al. Comparison of a Novel Rapid Lateral Flow Assay to Enzyme Immunoassay Results for Early Diagnosis of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2746-e2753. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818956>.
38. Dizon D, Mitchell M, Dizon B, Libke R, Peterson MW. The utility of real-time polymerase chain reaction in detecting *Coccidioides immitis* among clinical specimens in the Central California San Joaquin Valley. *Med Mycol*. 2019;57(6):688-693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30462288>.
39. Thompson GR, 3rd, Beck KR, Patt M, Kratschmar DV, Odermatt A. Posaconazole-Induced Hypertension Due to Inhibition of 11beta-Hydroxylase and 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 2. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1361-1366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31286100>.
40. Thompson GR, 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):356-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169478>.

41. Stewart ER, Eldridge ML, McHardy I, Cohen SH, Thompson GR, 3rd. Liposomal Amphotericin B as Monotherapy in Relapsed Coccidioidal Meningitis. *Mycopathologia*. 2018;183(3):619–622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340909>.
42. Heidari A, Quinlan M, Benjamin DJ, et al. Isavuconazole in the Treatment of Coccidioidal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(3):e02232–18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559134>.
43. Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):1–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995218>.
44. Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2013;369(9):830–839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984730>.
45. Howley MM, Carter TC, Browne ML, Romitti PA, Cunniff CM, Druschel CM. Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):657.e651–659. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26640069>.
46. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA*. 2016;315(1):58–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746458>.
47. Pasternak B, Wintzell V, Furu K, Engeland A, Neovius M, Stephansson O. Oral Fluconazole in Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Death. *JAMA*. 2018;319(22):2333–2335. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29896619>.
48. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Use of long-term, high-dose Diflucan (fluconazole) during pregnancy may be associated with birth defects in infants. 2011. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-use-long-term-high-dose-diflucan-fluconazole-during-pregnancy-may-be>.

## Аспергільоз

(останні зміни внесено 7 травня 2013 року; документ переглянуто 7 травня 2013 року)

### Епідеміологічні характеристики

Інвазивний аспергільоз рідко спостерігають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але захворювання часто не діагностують. За результатами проведених в Італії розтинів померлих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, інвазивний аспергільоз був другим за частотою виявлення мікозом, у 88% випадках діагноз було встановлено лише після смерті (1). Найчастіше збудником захворювання є *Aspergillus fumigatus*, але є дані про випадки виявлення *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* та *Aspergillus terreus*. Інвазивний аспергільоз спостерігають у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, а рівень захворюваності був вищим до впровадження ефективної АРТ (1–3). Специфічними факторами ризику є наявність нейтропенії, отримання кортикостероїдів, протимікробних лікарських засобів широкого спектру дії та захворювання легень. ВІЛ-асоційований аспергільоз найчастіше спостерігають у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, за наявності в анамнезі інших СНІД-індикаторних інфекцій та відсутності ефективної АРТ (4).

### Клінічні прояви

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастішими проявами інвазивного аспергільозу є респіраторне захворювання, некротизуюча пневмонія або трахеобронхіт (5). Симптомами пневмонії є лихоманка, кашель, задишка, біль у грудях, кровохаркання та гіпоксемія; на рентгенограмі грудної клітки часто спостерігають дифузні, вогнищеві або кавернозні інфільтрати. Наявність ущільнення навколо вузла, симптом ореола або каверни, виявлені за результатами КТ легень, є свідченням легеневого аспергільозу. Трахеобронхіт асоціюється з лихоманкою, кашлем, задишкою, хрипами та свистами. При обстеженні бронхів виявляють виразки або бляшки на стінці трахеї (6). Позалегеновими формами інвазивного аспергільозу є синусит, шкірні захворювання, остеомієліт та абсцес головного мозку (7).

### Діагностика

При підозрі щодо наявності інвазивного легеневого аспергільозу діагностика базується на виявленні мікроорганізмів роду *Aspergillus* із респіраторного секрету або виявленні у зразках розділених перегородками гіфів, характерних для роду *Aspergillus*, а також визначенні типової картини за результатами КТ. Гістологічне виявлення у тканинах розділених перегородками гіфів та виявлення мікроорганізмів роду *Aspergillus* за результатами культурального дослідження підтверджує діагноз (8).

Діагностична цінність виявлення аспергільозного галактоманану методами ІФА у зразках сироватки крові або змивної рідини бронхів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів офіційно не визначали. Проте цей метод є корисним для встановлення діагнозу у пацієнтів з імунodefіцитом іншої етіології, зокрема в осіб після трансплантації стовбурових клітин (9), і визнаний Європейською Організацією досліджень та лікування раку/Групою досліджень мікозів у США одним із методів для встановлення діагнозу при підозрі на інвазивний аспергільоз (8). Виявлення галактоманану у зразку змивної рідини бронхів є більш чутливим методом діагностики, ніж виявлення його у сироватці крові. Тест характеризується високою специфічністю.

### Запобігання зараженню

Мікроорганізми роду *Aspergillus* мають значну поширеність у навколишньому середовищі і запобігти зараженню неможливо. Доцільним є уникати особливо запилених місць, зокрема зони будівництва, оскільки в таких місцях знаходиться підвищена кількість спор.



## Профілактика захворювання

Рекомендації щодо профілактики первинного аспергільозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відсутні, хоча є повідомлення про ефективність застосування посаконазолу в терапії пацієнтів із певними гематологічними онкологічними захворюваннями та нейтропенією (10). На сьогодні призначення протигрибкової терапії для запобігання аспергільозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів **не рекомендовано (АІІІ)**.

## Лікування

Системні дослідження з лікування аспергільозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не проводили. ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хворим на інвазивний аспергільоз, рекомендовано призначення вориконазолу (АІ) (11). Однак, враховуючи ризик виникнення взаємодій лікарських засобів, вориконазол слід застосовувати з обережністю у комбінації з ІІ та ефавіренцем (див. додаток, таблицю 4). В якості альтернативи можливе застосування амфотерицину В у формі ліпідного комплексу або дезоксихолату (АІІ). Препаратами терапії другого ряду є ехінокандини (наприклад, каспофунгін, анідулафунгін або мікафунгін) або посаконазол (ВІІІ). Роль комбінованої протигрибкової терапії при первинному лікуванні інвазивного аспергільозу визначали у масштабному рандомізованому дослідженні, завданням якого було порівняти результати окремого застосування вориконазолу та вориконазолу в комбінації з анідулафунгіном у терапії реципієнтів стовбурових клітин. Оптимальну тривалість терапії визначено не було; лікування слід проводити до збільшення кількості клітин CD4 у периферичній крові до рівня >200 клітин/мм<sup>3</sup> та також зникнення ознак інфекції (ВІІІ).

### *Особливості початку АРТ*

Після встановлення діагнозу «аспергільоз» у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід починати проведення АРТ якомога швидше після початку протигрибкової терапії (АІІІ). Запальний СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на інвазивний аспергільоз, спостерігають нечасто (12), отже, не слід відкладати АРТ через побоювання щодо розвитку СВІС (АІІІ).

Існує ризик виникнення складних, подекуди двосторонніх взаємодій лікарських засобів при застосуванні усіх триазольних протигрибкових препаратів із окремими АРВП та іншими протимікробними препаратами. У таблиці 4 додатку наведено перелік взаємодій та рекомендації щодо коригування режиму дозування, якщо це можливо.

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

Дані щодо моніторингу аспергільозного галактоманану для визначення відповіді на лікування є обмеженими. Як було зазначено вище, СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на інвазивний аспергільоз, спостерігають нечасто (12), за появи нових або рецидивних ознак і симптомів необхідним є проведення негайного обстеження для виявлення рецидиву аспергільозу.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Загалом прогноз при інвазивному аспергільозі у пацієнтів з прогресуючим імунодефіцитом за відсутності ефективної АРТ є несприятливим. Дані для розробки рекомендацій з лікування після невдачі терапії відсутні. У разі застосування на початковому етапі вориконазолу, слід розглянути доцільність переведення пацієнта на амфотерицин В або ехінокандини у комбінації з вориконазолом (ВІІІ).

## Профілактика рецидиву

Дані для розробки рекомендацій щодо постійної підтримувальної або супресивної терапії після успішного завершення початкового курсу лікування відсутні.



### Особливі рекомендації під час вагітності

При початковій терапії аспергільозу у вагітних жінок перевагу слід надавати амфотерицину В або його ліпідному комплексу. Значний клінічний досвід застосування амфотерицину В свідчить про відсутність тератогенного впливу цього лікарського засобу. Але необхідним є проведення обстеження дітей, народжених жінками, які отримували амфотерицин В, для своєчасного виявлення порушень ниркової функції та гіпокаліємії.

Вориконазол і посаконазол, згідно з результатами моделювання на тваринах, мають тератогенний та ембріотоксичний вплив, вориконазол – у дозах, нижчих за терапевтичні; відповідні контрольовані дослідження серед жінок не проводили. Застосування цих засобів, зокрема під час першого триместру вагітності, **слід уникати (АІІ)**. За даними досліджень з моделювання на тваринах, застосування ехінокандинів асоціюється з патологіями кісток та внутрішніх органів, проте дані щодо результатів застосування у терапії жінок під час вагітності відсутні. Застосування цих препаратів слід уникати впродовж першого триместру вагітності; у пізніші терміни вагітності призначення має ґрунтуватись на визначенні співвідношення переваг та ризику.

### Рекомендації з лікування інвазивного аспергільозу

#### Лікування інвазивного аспергільозу

##### Рекомендована схема

- Вориконазол<sup>а</sup> в дозі 6 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин протягом одного дня, потім – в дозі 4 мг/кг, в/в, через кожні 12 годин, далі – вориконазол в дозі 200 мг, п/о, через кожні 12 годин до клінічного покращення (АІ).

##### Альтернативні схеми

- Амфотерицин В ліпідний комплекс в дозі 5 мг/кг/добу, в/в (АІІ); або
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 1 мг/кг/добу, в/в (АІІ); або
- Каспофунгін в дозі 70 мг, в/в, одноразово, далі – в дозі 50 мг/добу, в/в (ВІІІ); або
- Мікафунгін в дозі 100–150 мг/добу, в/в (ВІІІ); або
- Анідулафунгін в дозі 200 мг, в/в, одноразово, далі – в дозі 100 мг/добу, в/в (ВІІІ); або
- Посаконазол в дозі 200 мг, п/о, чотири рази на добу, далі – в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу клінічного покращення (ВІІІ).

##### Тривалість терапії (ВІІІ)

- До підвищення кількості клітин CD4 до рівня >200 клітин/мм<sup>3</sup> та усунення ознак інфекції.

**Примітка.** <sup>а</sup>Існує ризик виникнення значної фармакокінетичної взаємодії між ІІ або ННІЗТ та вориконазолом (див. додаток, таблицю 4); комбіноване застосування цих засобів слід проводити з обережністю. Якщо пацієнт приймає вориконазол, необхідним є проведення терапевтичного моніторингу побічних реакцій з коригуванням дози, за необхідності.

### Літературні джерела

1. Antinori S, Nebuloni M, Magni C, et al. Trends in the postmortem diagnosis of opportunistic invasive fungal infections in patients with AIDS: a retrospective study of 1,630 autopsies performed between 1984 and 2002. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(2):221–227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605816>.
2. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest.* 1998;114(1):251–262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674477>.
3. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC, et al. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *Clin Infect Dis.* 2000;31(5):1253–1257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073760>.

4. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, et al. Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest*. 1998;114(1):131–137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674459>.
5. Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS. *Am J Med*. 1993;95(2):177–187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395142>.
6. Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;17(3):344–352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8218674>.
7. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):269–280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941356>.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813–1821. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462102>.
9. Maertens JA, Klont R, Masson C, et al. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immune assay. *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1329–1336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443470>.
10. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348–359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251531>.
11. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327–360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177225>.
12. Sambatakou H, Denning DW. Invasive pulmonary aspergillosis transformed into fatal mucous impaction by immune reconstitution in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(9):628–633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177885>.

# Цитомегаловірусна інфекція

(останні зміни внесені 1 липня 2021 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Цитомегаловірус (ЦМВ) – вірус із 2-спіральною ДНК, який належить до родини герпесвірусів та є збудником дисемінованого або локалізованого захворювання органа-мішені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з прогресуючою імуносупресією. Здебільшого захворювання розвивається у попередньо інфікованих ЦМВ пацієнтів внаслідок реактивації латентної інфекції. Інфікування новим штамом ЦМВ також можливе.

Ураження органа-мішені, зумовлене ЦМВ, відбувається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з прогресуючою імуносупресією зазвичай при кількості клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо вони не отримують АРТ чи не дотримуються режиму або за відсутності відповіді на АРТ (1–3). В осіб, які отримують АРТ і досягли вірусологічного контролю, встановлення нового діагнозу ЦМВ-ураження органа-мішені є надзвичайно рідкісним.

До впровадження АРТ приблизно у 30% пацієнтів, хворих на СНІД, виявляли зумовлений ЦМВ ретиніт, який є найпоширенішим ЦМВ-ураженням органів-мішеней у таких пацієнтів (1–3). Після впровадження АРТ частота виникнення нових випадків захворювань органів-мішеней внаслідок ураження ЦМВ знизилась на ≥90% (4, 5). У пацієнтів із зумовленим ЦМВ ретинітом частота виникнення рецидивів активних уражень значною мірою знизилась проти показників до впровадження АРТ. Проте навіть після відновлення імунної системи до достатнього для відміни анти-ЦМВ терапії рівня (тобто підвищення показника кількості клітин CD4 до >100 клітин/мм<sup>3</sup>) виникнення рецидивів ретиніту спостерігають з частотою 3 випадки на 100 людино-років, а також були повідомлення (6) про випадки ЦМВ-ретиніту при кількості клітин CD4 на рівні 1250 клітин/мм<sup>3</sup>. Отже, незалежно від того, продовжується проведення анти-ЦМВ терапії чи таку терапію завершено, необхідним є проведення регулярного офтальмологічного обстеження.

## Клінічні прояви

Ретиніт є найчастішою клінічною маніфестацією зумовленого ЦМВ захворювання органа-мішені у людей з ВІЛ. У двох третин пацієнтів спочатку відбувається ураження одного ока, а при прогресуванні, за відсутності лікування або відновлення імунної системи, ураження зазнає і друге око (6). У пацієнтів з одностороннім ЦМВ-асоційованим ретинітом та кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup> відзначають подібну частоту виникнення випадків ураження другого ока, як і у період до впровадження АРТ (6).

Периферичний ретиніт (тобто поза межами великих аркад судин, без залучення макули або диску зорового нерва) може перебігати безсимптомно або із такими проявами, як деструкція склоподібного тіла, скотома або дефекти периферичного поля зору. Ураження задньої частини сітківки, особливо макули або диску зорового нерва, пов'язані із зниженням гостроти зору або дефектами центрального поля зору. ЦМВ-ретиніт – це некротизуюча інфекція сітківки на всю товщину. Характерним офтальмологічним проявом є наявність пухнастих жовто-білих уражень сітківки з інтратинальним крововиливом або без нього. Найбільш типовою ознакою є межа ураження, яка має крихітні сухі, зернисті, точкові «супутники» на межі між інфікованою та нормальною сітківкою. За відсутності відновлення імунітету за допомогою АРТ відзначають виникнення незначного запалення склоподібного тіла (1). Можлива інфільтрація навколо судин прилеглої до ураження тканини. Іноді ЦМВ-асоційований ретиніт, зокрема з периферичними ураженнями, характеризується лише наявністю гранулярних вогнищ.

За відсутності ефективної АРТ та специфічної анти-ЦМВ терапії ретиніт неминуче прогресує. Неліковані ураження в осіб із прогресуючою імуносупресією охоплюють всю сітківку ока не довше ніж за 6 місяців. Розширення меж уражень відбувається з різною швидкістю у різних напрямках (7), що супроводжується утворенням характерних вогнищ із гранулярними білими краями, здатними зливатись, та атрофічних гліозних рубців (8).

**Коментар робочої групи:** слід наголосити, що ці зміни сітківки є незворотними.

Наявність коліту відзначають у 5–10% пацієнтів зі СНІДом та ЦМВ-асоційованим захворюванням органа-мішені (2). Найчастішими клінічними проявами є схуднення, лихоманка, анорексія, біль у животі, діарея, нездужання. За наявності ЦМВ-ураження товстої кишки, зокрема сліпої кишки, можливі перфорації, картина «гострого живота». При ЦМВ-асоційованому коліті за результатами КТ можливе виявлення стовщення стінок товстої кишки або новоутворення у товстій кишці, яке може бути прийняте за злоякісне новоутворення чи прояви інших ОІ. Можливим є виникнення таких загрозливих для життя ускладнень як кровотечі та перфорації.

Езофагіт спостерігають у незначній кількості пацієнтів зі СНІДом та ЦМВ-асоційованим захворюванням органа-мішені; проявами є біль при ковтанні, нудота, подекуди – дискомфортом відчуття в епігастральній ділянці або за грудиною та лихоманка.

Пневмоніт, асоційований із ЦМВ-ураженням, у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом спостерігають вкрай рідко, на відміну від інших станів при прогресуючій імуносупресії, подібних до таких у пацієнтів після трансплантації органів та стовбурових клітин. ЦМВ часто виявляють у зразках рідини бронхоальвеолярних змивів за допомогою ДНК-специфічної ПЛР, проте зазвичай не ЦМВ виявляється збудником пневмонії, тому необхідним є продовження пошуку наявності більш вірогідного збудника. Використання ПЛР для тестування бронхоальвеолярних змивів на ЦМВ не представляє діагностичної цінності для людей з ВІЛ.

Неврологічними захворюваннями, асоційованими із ЦМВ, є деменція, вентрикулоенцефаліт та полірадикуломієлопатія (9). У пацієнтів з деменцією, спричиненою ЦМВ-енцефалітом, зазвичай спостерігають летаргію або сплутаний стан свідомості за наявності чи відсутності лихоманки. За результатом аналізу зразків СМР здебільшого виявляють лімфоцитарний плеоцитоз, при цьому показники глюкози – в межах від низького до нормального, вміст білка – в межах від нормального до підвищеного, хоча отримання результатів дослідження СМР в межах норми не виключає діагнозу ЦМВ-енцефаліту. При вентрикулоенцефаліті спостерігають більш гострий перебіг захворювання із можливими вогнищевими неврологічними ознаками, включаючи параліч черепних нервів або ністагм, швидке прогресування та летальний наслідок. Перивентрикулярні зміни, виявлені за результатами КТ з контрастним підсиленням або обстеження з використанням методу магнітного резонансу з контрастним підсиленням, свідчать про наявність вентрикулоенцефаліту, а не ВІЛ-асоційованого неврологічного захворювання. ЦМВ-полірадикуломієлопатія або поперечний мієліт зумовлює Гієна–Барре-подібний синдром, що характеризується корінцевим болем у спині, затримкою сечі та прогресуючою слабкістю обох ніг. Інтенсивність клінічних симптомів підвищується протягом кількох тижнів, включаючи втрату контролю кишківника та сечового міхура, а також в'ялу параплегію. Є дані про випадки спастичної мієлопатії, можливим є виникнення сакральної парестезії. У зразках СМР при полірадикулопатії, зумовленій ЦМВ, зазвичай виявляють нейтрофільний плеоцитоз (типово 100–200 нейтрофілів/мкл та рідкі еритроцити), зниження рівня глюкози та підвищення вмісту білка.

### **Діагностика**

Діагноз ЦМВ-ураження органів-мішеней зазвичай встановлюють на основі клінічної картини та, за можливості, підтвердження наявності вірусу в тканинах. Діагноз ЦМВ-асоційованого ретиніту зазвичай ґрунтується на наявності характерних змін сітківки, виявлених при офтальмологічному огляді із розширенням зіниці, проведеному досвідченим офтальмологом. Діагноз у такому випадку має 95% позитивну прогностичну цінність. У поодиноких випадках для підтвердження діагнозу необхідним є проведення дослідження зразка рідини склоподібного тіла за методом ПЛР для виявлення ЦМВ та інших патогенних мікроорганізмів, зокрема інших видів герпесу або токсоплазмозу. Виявлення ДНК ЦМВ у зразках СМР або рідини склоподібного тіла є вагомим підтвердженням, що ЦМВ є

причиною захворювання ока. В одному дослідженні ДНК ЦМВ було виявлено у 82% зразків рідини склоподібного тіла, зібраних під час діагностики ЦМВ-ретиніту, у 77% випадків рецидиву ретиніту та у 23% випадків латентного ретиніту (10). Таким чином, невиявлення ДНК ЦМВ у зразках рідини склоподібного тіла не виключає наявності ЦМВ-ретиніту. Відповідь на емпіричну терапію проти ЦМВ також може бути важливим діагностичним показником.

ЦМВ-асоційований коліт зазвичай діагностують при наявності виразок слизових оболонок за результатами ендоскопічного обстеження та характерних включень в ядрах і цитоплазмі клітин, виявлених при гістологічному дослідженні у зразках, забарвлених гематоксиліновою й еозиновою фарбами (2, 11). ЦМВ-асоційований езофагіт діагностують за наявності виразок у дистальних відділах стравоходу, вірусних включень у клітинах ендотелію, виявлених методом біопсії, і запалення країв виразки (2). В отриманих зразках можливим є виявлення багатьох або поодиноких ізольованих вірусних включень. Також для виявлення ЦМВ у тканині може бути використана імуногістохімія. Виявлення ЦМВ за результатами культурального дослідження або виявлення ДНК ЦМВ за допомогою ПЛР у зразках біопсії або клітин, взятих зі стінок кишківника або стравоходу, є недостатнім для підтвердження діагнозу ЦМВ-асоційованого коліту або езофагіту за відсутності гістологічних змін, оскільки у більшості пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4 можливим є отримання позитивного результату за відсутності клінічних ознак захворювання (12).

Діагноз ЦМВ-асоційованого пневмоніту ґрунтується на відповідних клінічних та рентгенологічних змінах (наприклад, наявності дифузних інтерстиційних інфільтратів легень, лихоманки та кашлю або задишки), виявленні множинних включень ЦМВ у клітинах тканини легень або результатах цитологічного дослідження за відсутності інших збудників, частіше асоційованих із пневмонітом (13). Виявлення ЦМВ у легенях за відсутності цих критеріїв зазвичай свідчить про виділення, а не про клінічне захворювання.

Діагноз ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання ґрунтується на наявності відповідного клінічного синдрому та виявленні ЦМВ у зразках СМР або тканини головного мозку, які зазвичай проводять методом ПЛР (3, 14, 15). Використання аналізу крові для виявлення антигену ЦМВ, проведення культурального дослідження або ПЛР не рекомендовано для діагностики захворювання органів-мішеней через їх низьку позитивну прогностичну цінність у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією/СНІДом (16). Захворювання органів-мішеней часто супроводжується наявністю вірусемії ЦМВ, яку можна виявити за допомогою ПЛР, аналізів на антиген або культурального дослідження. Негативний результат дослідження за методом ПЛР зразків сироватки або плазми крові не виключає наявності ЦМВ-захворювання органів-мішеней. Можливим є виявлення ЦМВ-вірусемії за відсутності ураження органів-мішеней у людей з ВІЛ із низькою кількістю клітин CD4 (9, 12–15, 17). Проведення моніторингу ЦМВ-вірусемії не рекомендовано.

Лише виявлення у сироватці крові антитіл до ЦМВ не свідчить про наявність ЦМВ-захворювання, оскільки значна частина загального населення мала контакт із ЦМВ і має серопозитивний статус. Однак негативний результат тестування на антитіла до IgG свідчить про те, що ЦМВ навряд чи є причиною захворювання.

### **Запобігання зараженню**

Незважаючи на поширеність ЦМВ-інфекції серед загальної популяції, існують географічні, соціально-економічні, расові та етнічні відмінності (10). У Національному опитуванні для оцінки здоров'я та харчування (NHANES) 1999–2004 років серопозитивність до ЦМВ була пов'язана зі старшим віком, жіночою статтю, місцем народження за кордоном і такими ознаками соціально-економічного статусу, як низький дохід та низький рівень освіти сім'ї, а також висока скупченість сім'ї. Деякі люди з ВІЛ можуть належати до груп з відносно низьким рівнем серопревалентності ЦМВ і, отже, припускати їх серопозитивність

не можна. Підліткам та дорослим, які живуть з ВІЛ, слід повідомляти про те, що ЦМВ виділяється із спермою, секретом шийки матки і слиною, а також про необхідність обов'язкового застосування презервативів при статевих контактах для зниження ризику зараження ЦМВ та іншими патогенними мікроорганізмами, які передаються статевим шляхом (АІ).

### Профілактика захворювання

Найкращою профілактикою захворювання органа-мішені при інфікуванні ЦМВ є АРТ для забезпечення кількості клітин  $CD4 > 100$  клітин/ $mm^3$  (ВІ). У ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження було розглянуто використання валганцикловіру (препарат для перорального прийому, який на сьогодні є стандартом для застосування при лікуванні ЦМВ-асоційованих захворювань) для зниження частоти захворювань органів-мішеней, збудником яких є ЦМВ, у пацієнтів, хворих на СНІД, із груп високого ризику (кількість клітин  $CD4 < 100$  клітин/ $mm^3$  і наявність ЦМВ-вірусемії, визначеної за результатами тестування зразків плазми крові на ДНК ЦМВ за методом ПЛР) (18). За даними цього дослідження не було виявлено переваг застосування такої профілактичної терапії; відтак застосування валганцикловіру як засобу первинної профілактики ЦМВ-за захворювання у людей, які живуть з ВІЛ, **не рекомендовано**, навіть у пацієнтів з ЦМВ-вірусемією (АІ).

Головним методом запобігання тяжкому ЦМВ-асоційованому захворюванню є своєчасне виявлення його ранніх проявів та проведення належного лікування. Пацієнтів із низькою кількістю клітин  $CD4 (< 100$  клітин/ $mm^3$ ) слід інформувати про те, що відчуття «мушок» перед очима є ознакою ретиніту, і рекомендувати перевірити гостроту зору простими методами, наприклад, читанням газет. Поява відчуття «мушок» перед очима або зміна гостроти зору мають спонукати до термінового направлення до офтальмолога (АІІ). У період до впровадження АРТ деякі спеціалісти рекомендували проведення офтальмологічних оглядів кожні 3–4 місяці для пацієнтів із кількістю  $CD4 < 50$  клітин/ $mm^3$ , оскільки до половини випадків раннього ЦМВ-ретиніту були безсимптомними (СІІ). Проте зі зниженням захворюваності на ЦМВ після впровадження сучасної АРТ цінність цієї рекомендації не визначено. Деякі спеціалісти рекомендують проведення офтальмологічного огляду у пацієнтів з кількістю клітин  $CD4 < 100$  клітин/ $mm^3$  на початку спостереження (СІІІ) та за появи симптомів.

### Лікування

Терапевтичний підхід до ЦМВ-ретиніту має бути індивідуальним із врахуванням переносимості препаратів системного застосування, попереднього прийому анти-ЦМВ препаратів і, можливо, локалізації уражень (АІІІ). Оптимально лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту має проводитись за активної участі офтальмолога, спеціаліста з діагностики та лікування захворювань сітківки (АІІІ).

Призначення валганцикловіру для перорального прийому (АІ), ганцикловіру для в/в введення (АІ), ганцикловіру для в/в введення у фазі індукції із подальшим підтримуючим пероральним прийомом валганцикловіру (АІ) є варіантами терапії першого ряду для лікування ЦМВ-ретиніту. Хоча фоскарнет для в/в введення (ВІ) та цидофовір для в/в введення (СІ) також є ефективними лікарськими засобами для лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту (6, 19–26), значна токсичність, зокрема нефротоксичність, робить ці варіанти менш бажаними. Документально підтверджено, що системна терапія зменшує ЦМВ-ураження контралатерального ока (19), зменшує вісцеральне захворювання на ЦМВ і покращує показники виживаності (20, 27). Враховуючи очевидні переваги системної терапії проти ЦМВ, схеми лікування ЦМВ-ретиніту мають включати системний компонент. У декількох випробуваннях порівнювали ефективність схем, які призначали протягом останніх 15 років. У ході клінічних випробувань не було отримано доказів переваги використання жодної з наведених схем з огляду на вищу ефективність щодо захисту зору. Тому під час вибору режиму необхідно використовувати клінічне судження (21–25).

При проведенні системної терапії більшість клініцистів призначають внутрішньовенно ганцикловір (AI) або перорально валганцикловір (AI) протягом індукційного періоду впродовж щонайменше 14–21 дня, визначаючи тривалість лікування за показниками клінічної відповіді на основі огляду сітківки. Здебільшого надають перевагу внутрішньовенному введенню ганцикловіру, коли ретиніт загрожує зору або виникає занепокоєння щодо належного шлунково-кишкового всмоктування. У таких випадках можна розглянути переведення пацієнта на пероральний валганцикловір після того, як отримано докази клінічної відповіді. У випадках занепокоєння щодо гематотоксичності ганцикловіру та валганцикловіру (тобто наявність тяжкої форми цитопенії) за умови відсутності ознак ниркової недостатності або при підозрі на резистентність ЦМВ до ганцикловіру можливим є призначення фоскарнету для в/в введення (VI). Цидофовір для в/в введення використовують в окремих випадках, коли існує обґрунтована необхідність для уникнення використання як ганцикловіру, так і фоскарнету (CI). Застосування цидофовіру ускладнюється необхідністю одночасного призначення внутрішньовенної гідратації та пробенециду для попередження нефротоксичності препарату. Крім того, внутрішньовенне введення цидофовіру пов'язане з підвищеним ризиком виникнення увеїту на фоні відновлення імунітету, гіпотонії та нейтропенії (28).

За наявності безпосередньо загрозливих для зору уражень (у межах 1500 мікрон від центральної ямки сітківки або диска зорового нерва) під час звернення (AIII) деякі клініцисти доповнюють системну терапію ін'єкціями ганцикловіру або фоскарнету у склоподібне тіло, принаймні на початковому етапі, для негайного забезпечення високого внутрішньоочного рівня препарату та прискореного досягнення контролю ретиніту (AIII). Ін'єкції продовжують щотижня, доки не буде досягнуто інактивації ураження, тоді системне інтенсивне лікування вважають достатнім для переходу до системної підтримувальної терапії. Рекомендація доповнювати системну терапію ін'єкціями у склоподібне тіло базується на фармакокінетичних міркуваннях, але наявність клінічних переваг такого доповнення не було підтверджено у клінічних дослідженнях. Хоча завдяки ін'єкціям у склоподібне тіло негайно забезпечуються високі концентрації лікарського засобу в органі-мішені на відміну від досягнення стабільних концентрацій в оці протягом певного часу за допомогою використання системних лікарських засобів (19), такі ін'єкції можуть призвести до ускладнення через виникнення бактеріальних або грибкових інфекцій, крововиливу або відшарування сітківки. Повторні ін'єкції ганцикловіру або фоскарнету у склоподібне тіло самі по собі виявилися ефективними для підтримувальної терапії ЦМВ-ретиніту у неконтрольованих серіях випадків (29), але ця стратегія має бути збережена для тих осіб, яких не можна лікувати системно. Введення цидофовіру у склоподібне тіло пов'язане з гіпотонією та увеїтом, а також значно підвищеним ризиком виникнення увеїту при відновленні імунітету, тому його слід уникати (AIII) (30).

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами фоскарнет і цидофовір не зареєстровані.*

Для пацієнтів без уражень, що загрожують зору, призначення лише перорального валганцикловіру часто достатньо (AI). Імплатат ганцикловіру, тобто імплатований хірургічним шляхом резервуар ганцикловіру, який діє приблизно 6 місяців, більше не виготовляють.

Лікування за допомогою системної анти-ЦМВ терапії із пероральним прийомом валганцикловіру протягом перших 3–6 місяців, доки ART не призведе до відновлення імунітету, є корисним (AII). Ускладнення з боку очей, як-от увеїт при імунному відновленні і відшарування сітківки, пов'язані з обсягом ураження, тому логічно мінімізувати розмір ураження за допомогою системної анти-ЦМВ терапії до досягнення імунного відновлення, достатнього для контролю ретиніту. Крім того, враховуючи доказові дані, отримані як у період до впровадження ART, так і в еру ART, специфічна анти-ЦМВ терапія сприяє зниженню рівня смертності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з прогресуючою імуносупресією і ЦМВ-ретинітом (12, 20, 26, 31).

Для пацієнтів, хворих на коліт або езофагіт, чимало спеціалістів з лікування ВІЛ-інфекції рекомендують призначення анти-ЦМВ терапії протягом 21–42 днів (СІ) або до зникнення ознак і симптомів захворювання. Перевагу зазвичай надають застосуванню ганцикловіру для в/в введення з можливістю подальшого переведення на валганцикловір, якщо пацієнт спроможний приймати пероральні засоби (ВІ); можливим є застосування фоскарнету як альтернативи у випадках виникнення резистентності до ганцикловіру (ВІІ). При захворюванні легкого ступеня тяжкості можливим є призначення валганцикловіру для перорального застосування (ВІІІ).

Досвід лікування пацієнтів з ВІЛ та підтвердженою ЦМВ-асоційованою пневмонією обмежений окремими випадками. Логічним видається призначення ганцикловіру для в/в введення або, альтернативно, фоскарнету (СІІІ). Оптимальну тривалість прийому валганцикловіру не визначено.

Методи лікування неврологічного захворювання детально не досліджували. Враховуючи несприятливий прогноз для багатьох пацієнтів із ЦМВ-асоційованим неврологічним захворюванням, окремі експерти рекомендують починати терапію з ганцикловіру для в/в введення та фоскарнету для в/в введення всупереч ризику значного токсичного впливу (СІІІ). Оптимальну тривалість терапії валганцикловіром не визначено.

#### *Особливості початку АРТ*

У пацієнтів з активним або наявним в анамнезі ЦМВ-асоційованим ретинітом можливим є виникнення проявів запального СВІС. За даними одного дослідження було визначено суттєве підвищення частоти виникнення випадків увеїту внаслідок відновлення/реконституції імунної системи, пов'язаного із негайним, порівняно до відкладеного, початком АРТ (71 проти 31%) (32). Відкладення АРТ, доки ретиніт не буде під контролем, може зменшити ризик виникнення або ступінь тяжкості увеїту при імунному відновленні; втім рішення про відтермінування АРТ слід приймати із врахуванням потенційного прогресування імуносупресії та ризику виникнення інших ОІ. У декількох дослідженнях було продемонстровано переваги раннього початку АРТ порівняно до відтермінованого, включаючи зниження ризику смертності, сповільнення прогресування СНІДу та скорочення терміну досягнення вірусологічної супресії (33–36). Лише в одному дослідженні оцінювали переваги ранньої АРТ під час лікування активної ОІ, проте до нього було залучено невелику кількість учасників із ЦМВ (34).

Контроль реплікації ЦМВ зазвичай досягається через 1–2 тижні після початку анти-ЦМВ терапії. Більшість експертів розпочинають АРТ у термін не пізніше 1–2 тижнів після початку анти-ЦМВ терапії при ретиніті, езофагіті, коліті, або іншому захворюванні органа-мішені, спричиненого ЦМВ (СІІІ). Ризик виникнення СВІС є причиною особливого занепокоєння при будь-якому неврологічному захворюванні, зокрема при ЦМВ-асоційованому енцефаліті, вентрикуліті та радикуліті. У таких випадках більшість експертів рекомендують не відкладати початок АРТ довше ніж на 2 тижні, хоча у кожному окремому випадку важливо дотримуватись індивідуального підходу (СІІІ).

#### *Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій (включаючи СВІС)*

Непряму офтальмоскопію через розширену зіницю слід проводити під час діагностування ЦМВ-асоційованого ретиніту, через 2 тижні після початку лікування, і надалі – щомісячно під час проходження пацієнтом анти-ЦМВ терапії (СІІІ). Метою таких обстежень є оцінювання ефективності лікування, відстеження ураження другого ока у випадках одностороннього захворювання та виявлення увеїту при імунному відновленні або таких ускладнень як відшарування сітківки. Щомісячне отримання знімків очного дна з фіксацією зовнішнього вигляду сітківки за допомогою стандартизованої технології є оптимальним методом подальшого спостереження для своєчасного виявлення рецидиву. Після досягнення відновлення імунної системи (кількість клітин CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом ≥ 3 місяців) частоту офтальмологічних обстежень пацієнта можна скоротити до одного разу на 3 місяці, але слід враховувати ризик виникнення рецидивів та інших ускладнень з боку сітківки у пацієнтів і після відновлення імунної системи.



При застосуванні ганцикловіру/валганцикловіру існує ризик виникнення таких побічних реакцій, як анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, нудота, діарея та порушення функції нирок. При нейтропенії, асоційованій з отриманням ганцикловіру, лікування проводять із застосуванням гематопоетичних факторів росту (33, 34). У пацієнтів, які отримують ганцикловір або валганцикловір, показники загального аналізу крові та функції нирок слід контролювати двічі на тиждень під час фази індукції і принаймні один раз на тиждень під час підтримувальної терапії (АІІ). Побічними реакціями на фоскарнет є явища нефротоксичного впливу та порушення балансу електролітів; можливим є виникнення судом (зазвичай при нирковій недостатності), анемії. Також при застосуванні фоскарнету можуть виникати генітальні виразки у пацієнтів, які страждають на нетримання сечі, через токсичну дію виведеного препарату на відкриту шкіру. Фоскарнет часто призначають в умовах стаціонару через необхідність ретельного моніторингу та потребу в гідратації. У пацієнтів, які отримують фоскарнет в амбулаторних умовах, слід проводити визначення вмісту електролітів у сироватці крові (зокрема калію, магнію, кальцію і фосфору) та моніторинг функції нирок двічі на тиждень під час фази індукції і принаймні раз на місяць під час підтримувальної терапії (АІІ).

Застосування цидофовіру пов'язано із дозозалежним нефротоксичним впливом, нейтропенією, увеїтом та гіпотонією (низьким внутрішньоочним тиском). Ризик тяжкого ураження нирок при застосуванні цидофовіру внутрішньовенно можна знизити попередньою гідратацією та пероральним прийомом пробенециду перед введенням цидофовіру. При в/в введенні цидофовіру слід визначити вміст азоту сечовини та креатиніну у крові, а також проводити аналіз сечі перед кожною інфузією. Застосування препарату протипоказане при виявленні порушень ниркової функції або тяжкої протейнурії. Особливої уваги потребують пацієнти, які отримують інші потенційно нефротоксичні препарати, включаючи тенофовіру дизопроксилу фумарат. Необхідно проводити регулярні офтальмологічні обстеження для виявлення асоційованого з отриманням цидофовіру увеїту або гіпотонії, навіть за відсутності ЦМВ-ретиніту.

***Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою пробенецид не зареєстровано.*

Як вже було зазначено вище, пацієнти із ЦМВ-асоційованим ретинітом потребують ретельного офтальмологічного моніторингу для виявлення і лікування численних ускладнень, зумовлених ЦМВ, відстеження побічних реакцій на лікарські засоби для лікування ЦМВ-інфекції та СВІС. Очна форма СВІС, а саме – увеїт при імунному відновленні, є імунологічною реакцією на ЦМВ, що характеризується запаленням передньої камери ока або склоподібного тіла під час відновлення імунної системи після початку АРТ. Зазвичай увеїт при імунному відновленні спостерігають після значного підвищення кількості клітин CD4 у перші 4–12 тижнів після початку АРТ (28, 35–38). За підрахунками, захворюваність на увеїт при імунному відновленні становить 2 випадки на 100 людино-років як прояв реконституції імунної системи (39). Ускладнення увеїту при імунному відновленні з боку очей включають набряк жовтої плями та розвиток епіретинальних мембран, наслідком чого може бути втрата зору. Незважаючи на те, що запалення, яке спостерігають на початку увеїту при імунному відновленні, можуть бути тимчасовими, оскільки відбувається відновлення імунітету, ускладнення можуть зберігатися, постійно погіршуючи зір.

Лікування увеїту при імунному відновленні зазвичай полягає у призначенні кортикостероїдів. Користь анти-ЦМВ терапії залишається невідомою (35, 40). Чимало експертів рекомендують призначення кортикостероїдів та проведення анти-ЦМВ терапії (СІІ). Кількість даних для формулювання рекомендацій щодо найкращого способу введення кортикостероїдів є недостатньою; існують підтвердження ефективності введення у навколоочну зону і склоподібне тіло, а також перорального прийому. При застосуванні

кортикостероїдів для перорального прийому зазвичай рекомендований короткий курс, а не постійна терапія (**ВІІ**) (41). Можливий розвиток увеїту при імунному відновленні через декілька місяців чи навіть років після проведення ефективного лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту, на фоні подальшої АРТ або після оптимізації такої терапії.

Люди з прогресуючою ВІІ-інфекцією залишаються у групі ризику розвитку ЦМВ-ретиніту до відновлення імунітету, навіть після початку АРТ (42, 43). При розвитку ЦМВ-ретиніту на фоні нещодавнього початку АРТ слід призначати системну анти-ЦМВ терапію як і для будь-якого пацієнта з ЦМВ-ретинітом, продовжуючи той самий режим АРТ (**АІ**). Призначення кортикостероїдів не рекомендовано (**АІІ**). Крім того, за відсутності увеїту кортикостероїди не слід застосовувати у пацієнтів, які проходять лікування ЦМВ-ретиніту та в яких спостерігають загострення ретиніту після початку АРТ. У цій ситуації слід продовжувати анти-ЦМВ терапію та схему АРТ (**АІІ**).

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Найвищого ризику невдачі терапії при ЦМВ-асоційованому ретиніті або виникненні рецидиву зазнають пацієнти, в яких не відбулось суттєве відновлення імунної системи після початку або оптимізації АРТ (44). Невдача терапії також може бути обумовлена недостатньою концентрацією анти-ЦМВ препаратів в оці, резистентністю вірусу до лікарських засобів або недотриманням режиму лікування. Чимало експертів вважають, що найчастішою причиною раннього розвитку/прогресування захворювання (збільшення уражень або виникнення нових уражень) є недостатнє проникнення в око лікарських засобів для системного введення (40, 45, 46).

При виникненні рецидиву під час проходження пацієнтом підтримувальної терапії для контролю ретиніту зазвичай достатньо повторного призначення індукційної терапії з використанням того самого лікарського засобу, що і для підтримувальної терапії, з подальшим поновленням підтримувальної терапії (**ВІІ**) (47). Використання ганцикловіру та фоскарнету в комбінації може бути ефективнішим, ніж окреме застосування кожного з цих лікарських засобів, тому за відсутності відповіді на лікування слід розглянути доцільність призначення такої комбінованої терапії з використанням зазначених у монотерапії препаратів, а також у випадках прогресування захворювання або виникнення численних рецидивів ретиніту (**СІІ**) (47). Проте слід враховувати, що така комбінація пов'язана із значною токсичністю.

При призначенні довготривалої анти-ЦМВ терапії існує ризик виникнення резистентності до лікарських засобів (48–51). При застосуванні ганцикловіру, фоскарнету та цидофовіру (48, 49) випадки резистентності у період до впровадження АРТ спостерігали приблизно у 25 пацієнтів на 100 людино-років (48, 52, 53). Після впровадження АРТ частота виникнення випадків резистентності знизилась (приблизно 5 випадків на 100 людино-років) (54). Низький рівень резистентності до ганцикловіру зумовлений мутаціями гена ЦМВ UL97 (фосфотрансферази), а високий рівень резистентності до ганцикловіру – мутаціями генів ЦМВ UL97 та UL54 (ДНК полімерази) (50, 55–59). Резистентність до фоскарнету або цидофовіру зумовлена мутаціями гена ЦМВ UL54. Високий рівень резистентності до ганцикловіру часто пов'язаний із наявністю перехресної резистентності до цидофовіру (57) та, інколи, до фоскарнету (58). Хоча раннє прогресування захворювання зазвичай не є наслідком резистентності, подальший рецидив ЦМВ-захворювання може бути зумовлений саме наявністю резистентності. Окреме визначення лише вірусного навантаження ЦМВ у периферичній крові має низьку позитивну прогностичну цінність щодо неефективності лікування.

Резистентність до ганцикловіру у пацієнтів, в яких терапія була неефективною, можна виявити за допомогою ПЛР-тестування зразків крові на ДНК ЦМВ з подальшим виявленням мутацій UL97 при проведенні секвенування ДНК або аналізу точкових мутацій (60–62). Тривалість секвенування гена UL97 у зразках крові після ПЛР-ампліфікації триває менше ніж 48 годин, при цьому відзначають наявність високої кореляції отриманих

результатів з результатами традиційних досліджень щодо чутливості до лікарських засобів та клінічних результатів (62). Характеристики вірусу, виділеного зі зразків крові та рідини склоподібного тіла, мають ідентичні послідовності UL97 у >90% випадків (63); отже, доцільним є використання зразків крові для перевірки резистентності, а виявлення резистентності збудника у зразках крові або сечі корелює із клінічними характеристиками ретиніту в більшості випадків (64). Дослідження вірусної культури і тестування на чутливість, а також секвенування вірусної ДНК, часто недоступні у клінічних лабораторіях, оскільки вони потребують занадто багато часу або дуже дороговартісні. Відповідь на фоскарнет зазвичай спостерігають за наявності мутацій гена UL97 та, іноді, за наявності мутацій UL54 (65). При резистентному до ганцикловіру ЦМВ більшість клініцистів рекомендують призначення серії ін'єкцій фоскарнету у склоподібне тіло та/або застосування в/в фоскарнету чи цидофовіру (**СШ**).

## **Профілактика рецидиву**

### *Показання для початку підтримувальної терапії*

При ЦМВ-асоційованому ретиніті після індукційної терапії необхідним є призначення постійної підтримувальної терапії (9, 14, 19, 22, 66) до відновлення функцій імунної системи завдяки АРТ (**АІ**). Підтримувальну терапію розпочинають після того, як шляхом індукції досягнуто контролю над ретинітом, про що свідчить зникнення або помітне зменшення ураження сітківки, і це вказує на відсутність активності вірусу. Незважаючи на те, що декілька схем анти-ЦМВ терапії є ефективними для досягнення тривалої вірусологічної супресії, включаючи парентеральний ганцикловір, парентеральний фоскарнет і парентеральний цидофовір, пероральний валганцикловір може бути найпростішим та найменш токсичним для призначення амбулаторним пацієнтам за умови адекватного всмоктування з ШКТ. Для запобігання захворюванню контралатерального ока необхідним є проведення системної терапії до досягнення достатнього рівня відновлення імунітету.

Вибір терапевтичного режиму (тобто лікарського засобу та способу введення: в/в, перорально або у склоподібне тіло) слід проводити разом із офтальмологом. Потрібно враховувати анатомічну локацію уражень сітківки, гостроту зору другого ока, імунологічний і вірусологічний статус, наявність супутніх захворювань, одночасний прийом інших лікарських засобів та відповідь на АРТ.

Після усунення гострого ЦМВ-синдрому та початку ефективної АРТ продовження постійної підтримувальної терапії не рекомендовано при ЦМВ-асоційованих шлунково-кишкових захворюваннях, пневмоніті, захворюваннях ЦНС, за винятком наявності супутнього ретиніту чи виникнення рецидивів або при тяжкому перебігу початкового захворювання (**ВІ**).

### *Показання для припинення підтримувальної терапії*

Безпечною є відміна підтримувальної терапії у дорослих та підлітків з ЦМВ-асоційованим ретинітом після отримання лікування упродовж принаймні 3–6 місяців, за умови відсутності активних уражень та стабільному (тобто протягом 3–6 місяців) збільшенні кількості клітин CD4 до рівня >100 клітин/мм<sup>3</sup> у відповідь на АРТ (**АІІ**) (4, 67–73). Рішення приймається після консультації з офтальмологом. Після відміни анти-ЦМВ терапії і відновлення імунної системи частота виникнення рецидивів становить 3%, отже, відміна терапії не є абсолютно безпечною за будь-якої кількості клітин CD4 (є підтвержені випадки рецидиву при кількості клітин CD4>1250 клітин/мм<sup>3</sup>). Таким чином, усі пацієнти після відміни підтримувальної анти-ЦМВ терапії потребують постійного офтальмологічного моніторингу принаймні кожні 3 місяці для виявлення рецидиву ЦМВ та увеїту при імунному відновленні, а також періодичного його проведення після відновлення імунної системи (**АІІІ**). Моніторинг вірусного навантаження ЦМВ у крові характеризується низькою прогностичною цінністю при оцінюванні ризику рецидиву, тому його проведення не рекомендовано (**АІІ**).

У пацієнтів, в яких відбулося зниження кількості клітин CD4 до рівня  $<50$  клітин/мм<sup>3</sup>, після відміни підтримувальної анти-ЦМВ терапії часто виникають рецидиви ЦМВ-асоційованого ретиніту (74). Тому при зниженні кількості клітин CD4 до рівня  $<100$  клітин/мм<sup>3</sup> необхідним є повторне призначення підтримувальної терапії (АІІ).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Методика діагностики у вагітних жінок є такою ж, як і для загального населення. Показання для лікування ЦМВ-інфекції у вагітних жінок є такими ж, як у дорослих невагітних жінок, які живуть з ВІЛ (АІІІ). За можливості, під час першого триместру вагітності при ураженні сітківки слід розглянути проведення ін'єкцій у склоподібне тіло для обмеження впливу на плід протівірусних лікарських засобів для системного застосування (ВІІІ). Проведення системної протівірусної терапії можливе після першого триместру вагітності. За показаннями, що загрожують життю, може знадобитись проведення системної протівірусної терапії протягом першого триместру.

Ганцикловір чинить ембріотоксичний вплив на кроликів та мишей, а також тератогенний вплив (вовча паща, анофтальмія, аплазія нирки і підшлункової залози, гідроцефалія) на кроликів (75–77). Хоча є підтвердження безпечного застосування цього препарату у терапії вагітних жінок після трансплантації органа та у пацієнтів з інших популяцій (75–79).

Фоскарнет асоціюється з підвищенням частоти виникнення скелетних аномалій або варіацій у щурів та кроликів. Інформація про результати застосування на ранньому етапі вагітності у жінок відсутня. В єдиному описаному випадку отримання препарату жінкою під час третього триместру вагітності народилась здорова дитина (80). Оскільки токсичність фоскарнету переважно пов'язана з порушенням функції нирок, при використанні цього препарату рекомендовано проведення щотижневого моніторингу об'єму амніотичної рідини за допомогою УЗД після 20 тижнів вагітності для виявлення олігогідрамніону.

Цидофовір чинить ембріотоксичний та тератогенний вплив (спинномозкова грижа, скелетні аномалії) на щурів та кроликів. Повідомлення про застосування цидофовіру в терапії жінок під час вагітності відсутні; застосування цидофовіру під час вагітності не рекомендовано (АІІІ).

Враховуючи обмежену кількість даних, інформацію про токсичний вплив та наявні дані досліджень, а також можливість застосування різних лікарських засобів, при лікуванні жінок у період вагітності перевагу слід надавати валганцикловіру (ВІІІ). Стан плода слід контролювати шляхом підрахунку кількості його рухів у третьому триместрі та проведення періодичного ультразвукового моніторингу після 20 тижнів вагітності для своєчасного виявлення ознак водянки плода, що свідчатиме про наявність значної анемії. Дані про переваги застосування комбінованих або ЦМВ-специфічних імуноглобулінів для внутрішньовенного введення за таких клінічних умов відсутні.

Первинна інфекція, реактивація або повторне інфікування іншими штамми ЦМВ під час вагітності (непервинна інфекція) (81) може призвести до інфікування плода *in utero* та вродженого інфікування ЦМВ. Отримання АРТ матер'ю під час вагітності сприяє зниженню частоти виникнення перинатального/раннього постнатального ЦМВ-захворювання та зниженню частоти виникнення пов'язаних із ЦМВ клінічних симптомів у немовлят, які зазнали контакту з ВІЛ або були інфіковані ВІЛ (82). За даними останніх досліджень, поширеність вродженої ЦМВ-інфекції серед немовлят у США, які зазнали контакту з ВІЛ, становить від 1,2 до 1,3% (83). До факторів ризику вродженої ЦМВ-інфекції відносять кількість клітин CD4  $<200$  клітин/мм<sup>3</sup> у матері, виділення ЦМВ із сечею у матері (84) і вертикальну передачу ВІЛ немовлятам. Наявність ЦМВ-захворювання у матері та вродженої ЦМВ-інфекції у дитини також були пов'язані з підвищеним ризиком перинатальної передачі ВІЛ у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією, які не отримували АРТ в антенатальному періоді (85).

У жінок, в яких під час вагітності діагностовано первинну ЦМВ-інфекцію, слід проводити періодичний моніторинг плода за допомогою УЗД після 20 тижнів вагітності (СШ). У дослідженнях, проведених у неінфікованих ВІЛ популяціях, приблизно від 5 до 25% новонароджених, інфікованих ЦМВ, мали ознаки вродженої інфекції за результатами УЗД (наприклад, церебральні кальцифікати, кальцифікати черевної порожнини та печінки, водянку, мікроцефалію, вентрикуломегалію, асцит та ехогенний кишківник плода) (86). Будь-які результати УЗД з підозрою щодо наявності вродженої ЦМВ-інфекції мають спонукати до розгляду інвазивного тестування (тобто амніоцентезу) для встановлення остаточного діагнозу. Рекомендовано звернення до спеціаліста з питань здоров'я матері та плода для оцінювання, консультації та можливого подальшого тестування. Тривають дослідження щодо визначення потенційних неінвазивних біомаркерів для прогнозування вродженої ЦМВ-інфекції (87).

Якщо наявність ЦМВ-інфекції плода підтверджується, стандартної терапії для внутрішньоутробного лікування не існує. За наявними даними клінічних досліджень було підтверджено можливу ефективність і безпечність застосування гіперімунного анти-ЦМВ глобуліну під час вагітності для профілактики або лікування вродженої ЦМВ-інфекції (88, 89). У ході нерандомізованого дослідження щодо застосування гіперімунного анти-ЦМВ глобуліну у жінок, не інфікованих ВІЛ, з первинною ЦМВ-інфекцією під час вагітності було виявлено зниження кількості випадків наявності у новонароджених симптомів ЦМВ-захворювання (90) та регресію церебральних аномалій плода (91); проте, за даними належним чином спланованого проспективного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з відносно великим обсягом вибірки, згодом не було виявлено переваг застосування гіперімунного анти-ЦМВ глобуліну у вагітних жінок (88, 92, 93). Друге рандомізоване клінічне випробування, до якого планували залучити 800 пацієнтів з первинною ЦМВ-інфекцією на терміні вагітності <24 тижнів, було зупинено через безперспективність після зарахування 399 учасників, коли при проведенні проміжного аналізу припустили, що повне заплановане зарахування учасників не дасть значного результату (93).

Проведення планового скринінгу на ЦМВ-інфекцію під час вагітності не рекомендовано через відсутність ефективної внутрішньоутробної терапії. Проведення лікування безсимптомної ЦМВ-інфекції у матері під час вагітності виключно для запобігання інфікування новонародженого не рекомендовано (АШ).

### Рекомендації з лікування ЦМВ-інфекції

#### Профілактика ЦМВ-асоційованих захворювань

- Найкращою профілактикою ЦМВ-асоційованого захворювання органа-мішені є проведення АРТ для забезпечення кількості клітин CD4 на рівні >100 клітин/мм<sup>3</sup>.

#### Лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту

- При виборі терапії ЦМВ-ретиніту слід враховувати індивідуальну переносимість анти-ЦМВ препаратів системного застосування, анамнез попереднього прийому анти-ЦМВ препаратів і локалізацію ураження (АШ).
- Враховуючи очевидні переваги системної терапії щодо запобігання ураження контралатерального (другого) ока, зниження ризику/частоти виникнення вісцерального ЦМВ-захворювання та покращення показників виживаності, лікування має включати призначення системної терапії, за можливості.

**Початкова терапія з подальшим призначенням тривалої підтримувальної терапії – при ураженнях, що безпосередньо загрожують зору (в межах 1500 мікрон від центральної ямки сітківки ока)**

*Рекомендовані схеми*

- Ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом 14–21 дня; надалі – 5 мг/кг, в/в, щоденно (AI); або
- Ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом 14–21 дня; надалі – валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, щоденно (AI); або
- Валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин протягом 14–21 дня; надалі – 900 мг, п/о, щоденно (AI); з або без
- Ін'єкції ганцикловіру у склоподібне тіло (в дозі 2 мг/ін'єкція) або фоскарнету (в дозі 2,4 мг/ін'єкція), щотижня до досягнення деактивації ураження. Це необхідно для забезпечення вищих внутрішньоочних рівнів лікарського засобу та швидшого контролю над інфекцією до досягнення рівноцінних внутрішньоочних концентрацій ганцикловіру при системному застосуванні (AIII).

**Примітка.** В/в ганцикловір можна замінити на п/о валганцикловір за наявності у пацієнта клінічного покращення та відсутності побоювань щодо порушень шлунково-кишкового всмоктування.

*Альтернативні схеми*

- Ін'єкції ганцикловіру у склоподібне тіло (інтравітреально), як зазначено вище (AIII), із додаванням одного з наступних варіантів системної терапії:
  - Фоскарнет в дозі 60 мг/кг, в/в, кожні 8 годин або в дозі 90 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом 14–21 дня; надалі – 90–120 мг/кг, в/в, кожні 24 години (VI); або
  - Цидофовір в дозі 5 мг/кг/тиждень, в/в, протягом двох тижнів; надалі – 5 мг/кг, один раз на два тижні, із гідратацією сольовим розчином до та після введення препарату, у комбінації з пробенецидом в дозі 2 г, п/о, за 3 години до введення цидофовіру та 1 г, п/о, через 2 години та через 8 годин після введення цидофовіру (загальна доза пробенециду – 4 г) (CI). Цидофовір протипоказаний пацієнтам з рівнем креатиніну у сироватці крові  $>1,5$  мг/дл, розрахунковим  $CrCl \leq 55$  мл/хв або вмістом білка у сечі  $\geq 100$  мг/дл (еквівалентно протеїнурії з втратою білка  $\geq 2$  г/добу). Враховуючи нефротоксичний потенціал цидофовіру, рекомендовано обережне застосування цидофовіру з тенофовіром.

**Примітка.** Цієї схеми слід уникати при лікуванні пацієнтів з алергією на сульфаніламіді через виникнення перехресної гіперчутливості з пробенецидом.

**При периферичних ураженнях сітківки**

- Валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин протягом 14–21 дня; надалі – 900 мг, п/о, щоденно (AI) протягом перших 3–6 місяців до відновлення імунітету за допомогою АРТ (AII).

**Увеїт при відновленні/реконституції імунної системи**

- Зменшення розміру уражень завдяки лікуванню ЦМВ-асоційованого ретиніту до досягнення відновлення імунної системи, що може забезпечити зниження частоти виникнення випадків увеїту при імунному відновленні (VII).
- Можливий розвиток увеїту при відновленні імунної системи.

*Лікування увеїту при імунному відновленні*

- Введення кортикостероїдів навколо ока чи інтравітреально або призначення короткого курсу кортикостероїдів для системного застосування (VIII).

### **Припинення постійної підтримувальної терапії ЦМВ-ретиніту**

- Лікування ЦМВ-захворювання протягом принаймні 3–6 місяців, коли ураження сітківки вже неактивні і досягнуто підвищення кількості клітин CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом 3–6 місяців у відповідь на АРТ (АII).
- Терапію слід припинити лише після консультації з офтальмологом, враховуючи показник і тривалість підвищення кількості клітин CD4, анатомічне розташування уражень, стан зору й сітківки у контралатеральному оці та можливість проведення регулярного офтальмологічного моніторингу.
- Рекомендоване проведення планового (тобто кожні 3 місяці) офтальмологічного обстеження після припинення тривалої підтримувальної терапії для раннього виявлення рецидиву або увеїту при імунному відновленні, а далі – періодично після стійкого відновлення імунітету (АIII).

### **Показання для відновлення/повторного призначення постійної підтримувальної терапії/вторинної профілактики ЦМВ-асоційованого ретиніту**

- Кількість клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (АIII).

### **Лікування ЦМВ-асоційованого езофагіту або коліту**

- Режим дозування такий самий, як при ЦМВ-асоційованому ретиніті.

#### *Рекомендована схема*

- Ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин; можливе переведення на валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин, якщо пацієнт може ковтати і здатний переносити п/о терапію та відсутні порушення всмоктування у ШКТ (ВІ).

#### *Альтернативні схеми*

- Фоскарнет в дозі 60 мг/кг, в/в, кожні 8 годин або 90 мг/кг, кожні 12 годин (ВIII) у разі виникнення токсичного впливу при використанні ганцикловіру, який обмежує можливості терапії, чи за наявності резистентності до ганцикловіру; *або*
- Можливе застосування п/о валганцикловіру за відсутності симптомів, що перешкоджають пероральному прийому (ВIII).

#### *Тривалість анти-ЦМВ терапії*

- 21–42 дні або до зникнення ознак і симптомів (СII).

**Примітка.** Зазвичай підтримувальна терапія не потрібна, доцільність її проведення слід розглянути у разі виникнення рецидиву (ВII).

### **Лікування підтвердженого ЦМВ-асоційованого пневмоніту**

- Режим дозування такий самий, як при ЦМВ-асоційованому ретиніті.
- Досвід лікування ЦМВ-асоційованого пневмоніту у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією є обмеженим. Доцільним є в/в введення ганцикловіру або фоскарнету (СIII).
- Можливість застосування валганцикловіру для перорального прийому не визначено.
- Оптимальну тривалість терапії не визначено.

### **Лікування ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання**

- Режим дозування такий самий, як при ЦМВ-асоційованому ретиніті.
- Лікування слід розпочинати якнайшвидше.
- Комбінація в/в ганцикловіру та в/в фоскарнету для стабілізації захворювання та посилення відповіді на лікування (СIII).
- Оптимальну тривалість терапії не визначено.
- Можливість застосування валганцикловіру для перорального прийому не визначено.
- Необхідною є оптимізація АРТ для забезпечення вірусологічної супресії та відновлення імунної системи (ВIII).

## Літературні джерела

1. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(1): 48–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755839>.
2. Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(Suppl 1):S29–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848619>.
3. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med.* 1996;125(7):577–587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815757>.
4. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology.* 2007;114(4):780–786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258320>.
5. Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS.* 2013;27(4):597–605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079812>.
6. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology.* 2004;111(12):2232–2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582079>.
7. Holland GN, Shuler JD. Progression rates of cytomegalovirus retinopathy in ganciclovir-treated and untreated patients. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(10):1435–1442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1329703>.
8. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(3):397–408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282490>.
9. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 1995;172(2):527–531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622897>.
10. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. *Clin Infect Dis.* 2010;50(11):1439–1447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20426575>.
11. Laine L, Bonacini M, Sattler F, Young T, Sherrod A. Cytomegalovirus and candida esophagitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(6):605–609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316961>.
12. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 2004;363(9427):2116–2121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220032>.
13. Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;23(1):76–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816133>.
14. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis.* 1992;166(6):1412–1415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331254>.



15. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS*. 1997;11(3):F21–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147416>.
16. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Ricks MO. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis*. 2005;192(4):640–649. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16028133>.
17. Zurlo JJ, O’Neill D, Polis MA, et al. Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1993;118(1):12–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093214>.
18. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials*. 2009;10(3):143–152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632953>.
19. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1063–1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194235>.
20. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1365–1373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583871>.
21. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trial Group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):457–467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292409>.
22. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(2):83–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211677>.
23. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1119–1126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948271>.
24. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia JA. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):466–476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12695243>.
25. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ophthalmology*. 1994;101(7):1250–1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035989>.
26. Bowen EF, Wilson P, Cope A, et al. Cytomegalovirus retinitis in AIDS patients: influence of cytomegaloviral load on response to ganciclovir, time to recurrence and survival. *AIDS*. 1996;10(13):1515–1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931786>.
27. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Dunn JP, Yeh S, Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1262–1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419804>.

28. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4):684–694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581429>.
29. Young S, Morlet N, Besen G, et al. High-dose (2,000-microgram) intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1404–1410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9709750>.
30. Taskintuna I, Rahhal FM, Rao NA, et al. Adverse events and autopsy findings after intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Ophthalmology*. 1997;104(11):1827–1836; discussion 1836–1827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9373113>.
31. Spector SA, Wong R, Hsia K, Pilcher M, Stempien MJ. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest*. 1998;101(2):497–502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435323>.
32. Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19(7):735–738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821403>.
33. Dubreuil-Lemaire ML, Gori A, Vittecoq D, et al. Lenograstim for the treatment of neutropenia in patients receiving ganciclovir for cytomegalovirus infection: a randomised, placebo-controlled trial in AIDS patients. *Eur J Haematol*. 2000;65(5):337–343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092465>.
34. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. G-CSF 930101 Study Group. *AIDS*. 1998;12(1):65–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456256>.
35. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):634–639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844056>.
36. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1999;179(3):697–700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952380>.
37. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(1):49–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004259>.
38. Karavellas MP, Song M, Macdonald JC, Freeman WR. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(1):57–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004260>.
39. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus retinitis in the era of modern antiretroviral therapy: results from a United States cohort. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1452–1463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892019>.
40. Jabs DA, Wingard JR, de Bustros S, de Miranda P, Saral R, Santos GW. BW B759U for cytomegalovirus retinitis: intraocular drug penetration. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(10):1436–1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3021090>.

41. Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioglu OO, Freeman WR. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(2):334–339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270681>.
42. Ruiz-Cruz M, Alvarado-de la Barrera C, Ablanado-Terrazas Y, Reyes-Teran G. Proposed clinical case definition for cytomegalovirus-immune recovery retinitis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):298–303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771331>.
43. Jabs DA, Van Natta ML, Holland GN, Danis R, Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome after initiating antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2017;174:23–32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27984023>.
44. Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM, et al. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000). *Am J Ophthalmol*. 2008;145(1):12–22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154751>.
45. Kuppermann BD, Quiceno JI, Flores-Aguilar M, et al. Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: implications for therapy. *J Infect Dis*. 1993;168(6):1506–1509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8245536>.
46. Arevalo JF, Gonzalez C, Capparelli EV, et al. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*. 1995;172(4):951–956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7561215>.
47. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(1):23–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540847>.
48. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. *J Infect Dis*. 1998;177(3):770–773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9498461>.
49. Jabs DA, Enger C, Forman M, Dunn JP. Incidence of foscarnet resistance and cidofovir resistance in patients treated for cytomegalovirus retinitis. The Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(9):2240–2244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9736542>.
50. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Mutations conferring ganciclovir resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*. 2001;183(2):333–337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11120934>.
51. Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(14):8039–8044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859361>.
52. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M, Hubbard L. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: 3. Culture results. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):543–549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780099>.

53. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. Mutations conferring foscarnet resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis.* 2003;187(5):777–784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12599051>.
54. Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Jabs DA, Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Change over time in incidence of ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(7):1001–1008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342657>.
55. Chou S, Erice A, Jordan MC, et al. Analysis of the UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutations conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis.* 1995;171(3):576–583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7876604>.
56. Chou S, Guentzel S, Michels KR, Miner RC, Drew WL. Frequency of UL97 phosphotransferase mutations related to ganciclovir resistance in clinical cytomegalovirus isolates. *J Infect Dis.* 1995;172(1):239–242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7797920>.
57. Smith IL, Cherrington JM, Jiles RE, Fuller MD, Freeman WR, Spector SA. High-level resistance of cytomegalovirus to ganciclovir is associated with alterations in both the UL97 and DNA polymerase genes. *J Infect Dis.* 1997;176(1):69–77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207351>.
58. Chou S, Lurain NS, Thompson KD, Miner RC, Drew WL. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 2003;188(1):32–39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825168>.
59. Chou S, Van Wechel LC, Lichy HM, Marousek GI. Phenotyping of cytomegalovirus drug resistance mutations by using recombinant viruses incorporating a reporter gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2710–2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980340>.
60. Wolf DG, Smith IL, Lee DJ, Freeman WR, Flores-Aguilar M, Spector SA. Mutations in human cytomegalovirus UL97 gene confer clinical resistance to ganciclovir and can be detected directly in patient plasma. *J Clin Invest.* 1995;95(1):257–263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814623>.
61. Vitravene Study Group. Randomized dose-comparison studies of intravitreal foscarnet for treatment of cytomegalovirus retinitis that has reactivated or is persistently active despite other therapies in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(4):475–483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11931781>.
62. Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis.* 2006;193(12):1728–1737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703517>.
63. Hu H, Jabs DA, Forman MS, et al. Comparison of cytomegalovirus (CMV) UL97 gene sequences in the blood and vitreous of patients with acquired immunodeficiency syndrome and CMV retinitis. *J Infect Dis.* 2002;185(7):861–867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920309>.
64. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus resistance to ganciclovir and clinical outcomes of patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(1):26–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504693>.



65. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Mortality associated with resistant cytomegalovirus among patients with cytomegalovirus retinitis and AIDS. *Ophthalmology*. 2010;117(1):128–132e122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818505>.
66. AIDS Clinical Trials Group. Studies of ocular complications of AIDS Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 1. Rationale, design, and methods. *Control Clin Trials*. 1992;13(1):22–39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1315661>.
67. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1998;177(4):1080–1083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9534987>.
68. Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology*. 1998;105(7):1259–1264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663231>.
69. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(5):1182–1187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593001>.
70. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA*. 1999;282(17):1633–1637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553789>.
71. Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(6):817–822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860006>.
72. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15(1):23–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11192865>.
73. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, et al. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials*. 2006;7(1):1–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632459>.
74. Torriani FJ, Freeman WR, Macdonald JC, et al. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failures of potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14(2):173–180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708288>.
75. Faqi AS, Klug A, Merker HJ, Chahoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short-term exposure. *Hum Exp Toxicol*. 1997;16(9):505–511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306137>.
76. Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb WL, Jr., Brennan DC. Renal transplantation one week after conception. *Transplantation*. 1995;60(11):1353–1354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8525535>.
77. Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 1999;67(5):758–759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096536>.
78. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol*. 2007;31(1):10–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317422>.

79. Seidel V, Feiterna-Sperling C, Siedentopf JP, et al. Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valganciclovir: review of the literature. *Med Microbiol Immunol*. 2017;206(5):347–354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28733760>.
80. Alvarez-McLeod A, Havlik J, Drew KE. Foscarnet treatment of genital infection due to acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in a pregnant patient with AIDS: case report. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):937–938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589917>.
81. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):297e291–298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060091>.
82. Frederick T, Homans J, Spencer L, et al. The effect of prenatal highly active antiretroviral therapy on the transmission of congenital and perinatal/early postnatal cytomegalovirus among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):877–884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22675157>.
83. Purswani MU, Russell JS, Dietrich M, et al. Birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in HIV-exposed uninfected children in the era of combination antiretroviral therapy. *J Pediatr*. 2020;216:82–87.e82. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347619311618?via%3Dihub>.
84. Adachi K, Xu J, Ank B, et al. Cytomegalovirus urinary shedding in HIV-infected pregnant women and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(3):405–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369278>.
85. Adachi K, Xu J, Ank B, et al. Congenital cytomegalovirus and HIV perinatal transmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(10):1016–1021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216294>.
86. Society for Maternal-Fetal M, Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):B5–B11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902990>.
87. Tanimura K, Yamada H. Potential biomarker for predicting congenital cytomegalovirus infection. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3760. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3760/htm#>.
88. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(3):383–389. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947159>.
89. Nigro G, Adler SP. High-dose cytomegalovirus (CMV) hyperimmune globulin and maternal CMV DNAemia independently predict infant outcome in pregnant women with a primary CMV infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1491–1498. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628849/>.
90. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1350–1362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192480>.
91. Nigro G, Torre RL, Pentimalli H, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn*. 2008;28(6):512–517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509871>.

92. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1316–1326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693891>.
93. Hughes B. LB17. Randomized trial to prevent congenital cytomegalovirus (CMV). *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:S1000–S1001. Available at: [https://academic.oup.com/ofid/article/6/Supplement\\_2/S1000/5603805](https://academic.oup.com/ofid/article/6/Supplement_2/S1000/5603805).

## **Захворювання, збудником якого є вірус простого герпесу** (останні зміни внесено 26 травня 2020 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### **Епідеміологічні характеристики**

Інфекції вірусу простого герпесу людини 1-го (ВПГ-1) і 2-го типу (ВПГ-2) є одними з найпоширеніших. Серед осіб віком від 14 до 49 років у США серопревалентність ВПГ-1 становить 47,8%, а ВПГ-2 – 11,9% (1). Хоча більшість випадків рецидивуючого генітального герпесу пов'язані з ВПГ-2, за останнє десятиліття ВПГ-1 найчастіше стає причиною першого епізоду генітального герпесу у 70% випадків серед представників деяких груп населення, зокрема серед молодих жінок та ЧСЧ (2).

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів герпетичні інфекції не супроводжуються клінічними проявами. Проте, незважаючи на тяжкість клінічного перебігу інфекції, часто спостерігають ураження слизових оболонок, у таких випадках існує ризик передачі інфекції. Наявність інфекції ВПГ-2 підвищує ризик передачі ВІЛ у 2–3 рази (4, 5), а реактивація ВПГ-2 у пацієнтів з коінфекцією призводить до зростання рівня РНК ВІЛ у крові та секреті статевих органів (6).

### **Клінічні прояви**

Найчастішим проявом інфекції ВПГ-1 є ураження шкіри навколо рота (герпетична лихоманка). Класичними маніфестаціями є продромальний синдром, характерне відчуття на ураженій ділянці, що передуює появі папул, які надалі перетворюються на пухирці, виразки та покриваються струпом. За відсутності лікування захворювання триває 5–10 днів. Виникнення рецидивів можливе від 1 до 12 разів на рік, чому сприяє сонячне опромінення або фізіологічний стрес.

Генітальний герпес зазвичай зумовлений наявністю ВПГ-2 і є найпоширенішим проявом цієї інфекції. Дедалі частіше виявляють перший епізод генітального герпесу, спричиненого ВПГ-1, і його неможливо відрізнити від інфекції ВПГ-2, хоча при генітальній інфекції ВПГ-1 рецидиви та виділення вірусу відзначають рідше. Типовими є висипання на слизових оболонках або шкірі у формі пухирців із подальшим перетворенням на виразки та струпи. Виразкові ураження зазвичай є єдиним проявом на слизових оболонках, тоді як на шкірі (тілі статевого члена, стегнах, лобку) часто спостерігають пухирці. Можливими локальними симптомами є продромальний синдром, біль та свербіж. Ураження слизових оболонок інколи супроводжується дизурією і вагінальними виділеннями або уретральними виділеннями. При генітальному герпесі, зокрема при первинній інфекції, часто спостерігають лімфаденопатію пахових вузлів (7). Наявність таких класичних проявів відзначають у незначній кількості пацієнтів; у більшості пацієнтів з генітальним герпесом спостерігають незначні та атипові ураження, які пацієнти часто не помічають і не звертаються до лікаря, отже, медичне обстеження не проводиться і діагноз не встановлюється. Незалежно від тяжкості клінічного перебігу, відбувається поширення вірусу на поверхні слизової оболонки, що може призвести до передачі. Передача інфекції ВПГ відбувається частіше від людей з кількістю клітин  $CD4 < 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, ніж осіб з вищими показниками кількості клітин  $CD4$  (8, 9).

Наявність ВПГ часто є причиною проктиту у ВІЛ-інфікованих ЧСЧ, але може не бути пов'язаним із зовнішніми анальними виразками (10). У людей з прогресуючим імунodefіцитом можливе виникнення глибоких виразок, які не загоюються. Такі ураження найчастіше спостерігають у пацієнтів з кількістю клітин  $CD4 < 100$  клітин/мм<sup>3</sup>, що може бути пов'язано із ацикловір-резистентним ВПГ (11).

Перебіг випадків генітального захворювання, асоційованого із ВПГ-1 та ВПГ-2, суттєво не відрізняється, але рецидиви і контагіозна стадія при ВПГ-1 рідкісніші, ніж при генітальній інфекції, збудником якої є ВПГ-2 (12, 13).



Герпетичні інфекції без ураження слизових оболонок, як-от кератит, енцефаліт, гепатит, асоційовані із ВПГ, і герпетичний панарицій, за проявами подібні до таких у не інфікованих ВІЛ пацієнтів; дисеміновані герпетичні інфекції є рідкісними, навіть у пацієнтів з прогресуючим імунодефіцитом. Маніфестацією герпетичного ретиніту є гострий некроз сітківки, наслідком якого може бути швидка втрата зору.

### Діагностика

Враховуючи неможливість проведення точної діагностики герпетичних уражень слизових оболонок лише за результатами клінічного обстеження, зокрема у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за наявності підозри щодо ВПГ необхідним є призначення лабораторного дослідження (14). Дослідження за методом ПЛР та культуральне дослідження є кращими методами діагностики шкірно-слизових уражень, потенційно зумовлених ВПГ. ПЛР – найбільш чутливий метод діагностики. ВПГ, виявлений у генітальних ураженнях, має бути типовий як ВПГ-1 або ВПГ-2. Частота рецидивів вища при ВПГ-2, ніж при ВПГ-1, тому визначення типу вірусу є корисним для подальшого консультування.

Існують комерційно доступні методи специфічного серологічного дослідження для визначення типу вірусу, виявленого у пацієнтів з безсимптомним перебігом захворювання або з атиповими ураженнями. Враховуючи низьку чутливість та специфічність клінічної діагностики і значні взаємодії між ВІЛ та ВПГ-2, для ефективного лікування інфекції ВПГ-2 слід розглядати доцільність проведення регулярного специфічного серологічного скринінгу щодо виявлення ВПГ-2 в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів (15–17). У разі виявлення ВПГ-2 пацієнтам слід надати інформацію щодо ризику інфікування сексуальних партнерів.

Відповідні рекомендації наведено у виданій CDC 2015 року «Настанові з лікування захворювань, які передаються статевим шляхом» (18).

Проведення серологічного скринінгу для виявлення інфекції ВПГ-1 **не рекомендовано**.

### Запобігання зараженню

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявляють інфекцію ВПГ-1 та ВПГ-2. Проте дуже важливою є профілактика зараження герпесом неінфікованих пацієнтів. ВІЛ-інфікованим пацієнтам з серонегативним статусом щодо ВПГ-2 слід рекомендувати ініціацію проходження їхніми потенційними партнерами специфічного серологічного дослідження до початку статевих контактів. Діагностика ВПГ-2 у партнерів сприяє зниженню частоти випадків передачі ВПГ-2 у гетеросексуальних парах (ВІІ) (19). Постійне використання презервативів знижує частоту інфікування ВПГ-2 чоловіків та жінок, тому слід заохочувати до їхнього використання для запобігання інфікуванню ВПГ-2 та іншими патогенними мікроорганізмами, які передаються статевим шляхом (АІІ) (20, 21).

ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід уникати статевих контактів з партнером у період наявності герпетичних висипань (генітальних або у зоні рота) (АІІ). Втім слід пам'ятати, що інфікування герпесом переважно відбувається у період безсимптомного виділення вірусу.

У людей з серопозитивним статусом щодо ВПГ-2, які мають симптоматичний генітальний герпес без ВІЛ-інфекції, призначення супресивної противірусної терапії (наприклад, валацикловіру в дозі 500 мг/добу) сприяло зниженню показників передачі ВПГ-2 гетеросексуальним партнерам на 48% (22). Проте у людей з серопозитивним статусом ВІЛ-1/ВПГ-2, які не отримують АРТ, супресивна терапія з призначенням ацикловіру (в дозі 400 мг двічі на добу) не запобігає передачі ВПГ-2 серонегативним партнерам (23). Призначення супресивної терапії особам із коінфекцією ВІЛ/ВПГ-2, які не отримують АРТ, для запобігання передачі ВПГ-2 сприйнятливим партнерам **не рекомендовано** (АІ). Дані щодо призначення супресивної терапії для запобігання передачі генітального ВПГ-1 відсутні.

## Профілактика захворювання

Профілактика із призначенням протівірусних препаратів для запобігання первинній інфекції ВПГ не рекомендована (АШ). За даними клінічних досліджень, призначення доконтактної профілактики (ДКП) з використанням вагінального гелю тенофовіру та перорального застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF) або TDF/емтрицитабіну було пов'язано зі зниженням ризику інфікування ВПГ-2 у людей, не інфікованих ВІЛ (24–26). Проте люди з ВІЛ із серонегативним статусом щодо ВПГ-2, які отримують схеми АРТ із вмістом TDF, мають такий самий ризик інфікування ВПГ-2, як і люди, що отримують схеми АРТ без TDF, що свідчить про неефективність TDF у запобіганні зараженню ВПГ-2 в осіб з ВІЛ-інфекцією (27). Дозування, періодичність, тривалість та ефективність профілактики проти ВПГ після відомого або підозрюваного контакту з ВПГ не оцінювали. Вакцин для запобігання інфекції ВПГ не існує. За даними деяких досліджень, медичне чоловіче обрізання знижує ризик інфікування ВПГ-2 у африканських чоловіків без ВІЛ (28, 29) і може сприяти зниженню ризику передачі ВПГ-2 партнерам (30). Проте медичне чоловіче обрізання для зниження ризику інфікування та передачі ВПГ-2 не досліджували серед чоловіків з ВІЛ, тому використання цього методу лише для запобігання зараженню ВПГ не рекомендовано (АШ).

## Лікування

Пацієнтам з герпетичними інфекціями призначають періодичну терапію за наявності симптоматичних висипань або постійну супресивну терапію для запобігання рецидивам. План лікування генітальної інфекції ВПГ-2 у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід розробляти із врахуванням низки чинників, як-от частота і важкість рецидивів герпетичних інфекцій, ризик зараження чутливих до ВПГ-2 партнерів та можливість взаємодії ВІЛ та ВПГ-2, наслідком якої є ризик підвищення вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові та виділеннях із статевих органів (31). Періодичне лікування при рецидиві не впливає на перебіг генітальної інфекції ВПГ-2 та не знижує ризик зараження ВПГ-2 сексуальних партнерів, що є головною небезпекою для пацієнтів з генітальним герпесом.

При ураженнях шкіри навколо рота застосовують валацикловір, фамцикловір або ацикловір протягом 5–10 днів (АШ). Найкращу відповідь на лікування при важких герпетичних ураженнях слизових оболонок та шкіри відзначають при в/в введенні ацикловіру на початковому етапі захворювання (АШ) (11, 32). Пацієнтів можна переводити на протівірусні препарати для перорального прийому після початку загоєння уражень. Терапію слід продовжувати до остаточного загоєння ушкодження. Для лікування генітального герпесу слід призначати валацикловір, фамцикловір або ацикловір для перорального прийому тривалістю 5–14 днів (АІ). Дисеміноване герпетичне захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігають рідко, хоча можливе виникнення ВПГ-асоційованого некротизуючого ретиніту, який важко відрізнити від ретиніту, асоційованого із VZV-інфекцією.

### *Особливості початку АРТ*

Здебільшого наявність герпетичних висипань навколо рота не повинна впливати на рішення щодо початку проведення АРТ. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ та у яких відбувається відновлення імунної системи, часто спостерігають зниження частоти і тяжкості клінічних епізодів генітального герпесу. Проте відновлення імунної системи не забезпечує зниження частоти інфікування генітальним герпесом (33). Хронічний герпес шкіри або слизових оболонок, стійкий до лікування, а також вісцеральне або дисеміноване герпетичне захворювання (що є нечастим явищем) є показаннями для прискореного початку АРТ (СШ).

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

Застосування ацикловіру, валацикловіру та фамцикловіру може інколи супроводжуватись нудотою або головним болем. При проведенні періодичної або супресивної терапії моніторинг лабораторних показників не потрібен, крім випадків наявності тяжкої ниркової недостатності. При призначенні пацієнту ацикловіру для в/в введення у високих дозах рекомендовано проведення моніторингу ниркових функцій на початку терапії та один–два рази на тиждень упродовж терапії із відповідним коригуванням дози.

Виділення вірусу ВПГ-2 може збільшитися у перші 6 місяців після початку АРТ, особливо в осіб з низьким показником кількості клітин CD4 (34, 35). Також після початку АРТ подекуди спостерігають появу атипівих, іноді стійких до лікування уражень шкіри і слизових оболонок, що, ймовірно, зумовлено СВІС (36).

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Відсутність загоєння уражень через 7–10 днів після початку терапії може свідчити про невдачу лікування через резистентність до протигерпетичних препаратів. При підозрі на резистентність вірусу герпесу до ацикловіру у пацієнтів з імунодефіцитом слід провести культуральне дослідження для виділення вірусу, а також перевірку на чутливість ізольованої культури для підтвердження резистентності (AII) (37). Фенотипічне тестування вірусних ізолятів є «золотим стандартом» для визначення резистентності вірусу герпесу; генотипне тестування поки що недоступне.

Якщо виявлено резистентність вірусу герпесу до ацикловіру, перевагу слід надавати фоскарнету для в/в введення (AI) (38, 39). Цидофовір для в/в введення є потенційною альтернативою (CIII). Зараз тривають клінічні випробування нового препарату прителівіру (інгібітору гелікази-праймази) для лікування резистентного до ацикловіру герпесу в осіб з імунодефіцитом (ClinicalTrials.gov ідентифікатор: [NCT03073967](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03073967)). Засоби для місцевого застосування трифлуридин, фоскарнет, цидофовір та імікімод також можуть бути ефективними при лікуванні зовнішніх уражень, хоча може знадобитися триваліший курс – протягом 21–28 днів або довше (CIII) (40–44).

### **Профілактика рецидиву**

Супресивна терапія із застосуванням ацикловіру, валацикловіру або фамцикловіру для перорального прийому є ефективною для запобігання рецидивам; при тяжких рецидивах герпетичної інфекції та для зниження частоти їх виникнення слід надавати перевагу такій схемі лікування (AI) (14, 45). Супресивну терапію ВПГ можна продовжувати у необмежений термін, незалежно від покращення показника кількості клітин CD4, хоча необхідність її продовження слід переглядати щорічно, особливо за умови відновлення імунітету (VIII). Особи, які починають АРТ з кількістю клітин CD4 < 250 клітин/мм<sup>3</sup>, мають підвищений ризик виділення ВПГ-2 у перші 6 місяців з початку АРТ. Призначення супресивної терапії із застосуванням ацикловіру знижує ризик рецидиву майже на 60%, і його можна рекомендувати людям з кількістю клітин CD4 на рівні 250 клітин/мм<sup>3</sup> при початку АРТ (VI).

Супресивна протигерпетична терапія у ВІЛ-інфікованих пацієнтів забезпечує зниження рівня РНК ВІЛ у плазмі крові, анальному та генітальному секреті, а також зниження ризику прогресування ВІЛ-інфекції (46). Але така терапія не знижує ризик інфікування ВІЛ сексуальних партнерів (47).

Призначення постійної супресивної терапії (якщо порівнювати з періодичною терапією) сприяє зниженню ризику резистентного до ацикловіру ВПГ у реципієнтів гематопоетичних стовбурових клітин (50), проте дані щодо результатів проведення такої терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відсутні.

### Особливі рекомендації під час вагітності

Методи діагностики герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок у вагітних жінок такі саме, як і у невагітних жінок. Призначення періодичної терапії для лікування першого епізоду та подальших рецидивів герпетичного захворювання можливе і впродовж вагітності. Під час вагітності зростає ризик вісцерального захворювання, іноді з летальним наслідком. Найбільшим є досвід застосування ацикловіру під час вагітності, його використання видається безпечним, особливо у другому і третьому триместрах (АІІ) (51). За даними одного нещодавно проведеного дослідження за типом «випадок–контроль», більш високий ризик виникнення гастрошизису пов'язаний як з наявністю генітального герпесу, так і з використанням ацикловіру протягом першого триместру вагітності (52). Також відомі випадки застосування валацикловіру та фамцикловіру під час вагітності, препарати є безпечними та добре переносяться пацієнтками (53). З огляду на спрощений режим дозування, також можливе застосування валацикловіру для лікування і супресивної терапії під час вагітності (СІІ).

ВІІГ під час вагітності становить додаткову небезпеку через ризик інфікування плода або новонародженого. Рівень передачі ВІІГ-2 новонародженому від інфікованої вагітної жінки є низьким, крім випадків набуття генітального герпесу на пізніх термінах вагітності. Проте небажані наслідки для плода можуть бути дуже істотними. Головним фактором ризику передачі герпесу є виділення вірусу під час пологів. Для жінок з генітальним герпесом за наявності продромального синдрому або видимих генітальних висипань перед пологами рекомендований кесарів розтин (ВІІ) (14). Призначення ацикловіру або валацикловіру на пізніх термінах вагітності пригнічує спалахи генітального герпесу та знижує потребу у проведенні кесарева розтину через рецидив герпесу у жінок, не інфікованих ВІІ (54), і, ймовірно, забезпечує подібний ефект у ВІІ-інфікованих жінок. Втім, були повідомлення про випадки захворювання на ВІІГ в неонатальному періоді у немовлят, народжених жінками, які отримували супресивну протівірусну терапію під час вагітності (55). У жінок з рецидивами генітального герпесу у пренатальному періоді рекомендовано починати супресивну терапію із застосуванням валацикловіру або ацикловіру з 36-го тижня вагітності (ВІІ) (56). Призначення супресивної терапії жінкам з серопозитивним статусом щодо ВІІГ-2, але без генітальних висипань, **не рекомендовано**. Генітальний герпес був фактором ризику внутрішньоутробної передачі ВІІ плоду лише у період до впровадження АРТ (57). Чи наявність ВІІГ підвищує ризик передачі ВІІ плоду за умови отримання жінкою АРТ, невідомо.

### Рекомендації з лікування захворювань, збудником яких є вірус простого герпесу людини (ВІІГ)

#### Лікування уражень губ (тривалість: 5–10 днів)

- Валацикловір в дозі 1 г, п/о, двічі на добу (АІІ); або
- Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІІ); або
- Ацикловір в дозі 400 мг, п/о, тричі на добу (АІІ).

#### Лікування початкових генітальних уражень (тривалість: 7–10 днів) або рецидивного генітального герпесу (тривалість: 5–14 днів)

- Валацикловір в дозі 1 г, п/о, двічі на добу (АІ); або
- Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІ); або
- Ацикловір в дозі 400 мг, п/о, тричі на добу (АІ).

#### Лікування тяжких герпетичних інфекцій шкіри та слизових оболонок (АІІ)

- На початковому етапі: ацикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин.
- Після початку загоєння: переведення на п/о прийом препарату такою ж дозою.
- Лікування слід продовжувати до повного загоєння уражень.

**Примітка.** Порівняно до ацикловіру, валацикловір має кращу біодоступність і потребує рідшого прийому.

## Постійна супресивна терапія

### Показання

- Наявність тяжких рецидивів (AI); або
- Необхідність мінімізувати частоту виникнення рецидивів (AI), зокрема у вагітних жінок; або
- Для зниження ризику виникнення генітальної виразки у пацієнтів з кількістю клітин CD4<250 клітин/мм<sup>3</sup> (VI), які починають АРТ.

### Лікування

- Валацикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (AI); або
- Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (AI); або
- Ацикловір в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу (AI).
- Проведення щорічного перегляду потреби у постійній супресивній терапії.

## При інфекціях шкіри та слизових оболонок, збудником яких є резистентний штам ВПГ

### Рекомендована терапія

- Фоскарнет в дозі 80–120 мг/кг/добу, в/в, з розподілом на 2–3 введення, до отримання клінічної відповіді (AI).

### Альтернативна терапія (тривалість: 21–28 днів або довше, з урахуванням клінічної відповіді) (CIII)

- Цидофовір в дозі 5 мг/кг, в/в, один раз на тиждень; або
- Трифлуридин 1%, місцево, три рази на добу; або
- Цидофовір 1% гель, місцево, один раз на добу; або
- Іміквімод 5% крем, місцево, три рази на тиждень; або
- Фоскарнет 1%, місцево, п'ять разів на добу.

**Примітка.** Трифлуридин, цидофовір та фоскарнет у формі випуску для місцевого застосування на ринку не представлені. Препарат для зовнішнього застосування можна приготувати самостійно з трифлуридину (краплі для очей) та цидофовіру або фоскарнету (розчин для в/в введення).

## Літературні джерела

1. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons Aged 14–49: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*. 2018(304):1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442994>.
2. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992–2006. *Sex Transm Infect*. 2009;85(6):416–419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273479>.
3. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964–973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926356>.
4. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis*. 2002;185(1):45–52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11756980>.
5. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1303–1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843576>.

6. Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *J Infect Dis.* 2008;198(2):241–249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593294>.
7. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med.* 1983;98(6):958–972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6344712>.
8. Schiffer JT, Swan DA, Magaret A, Schacker TW, Wald A, Corey L. Mathematical modeling predicts that increased HSV-2 shedding in HIV-1 infected persons is due to poor immunologic control in ganglia and genital mucosa. *PLoS One.* 2016;11(6):e0155124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27285483>.
9. Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz A, et al. Cervical shedding of herpes simplex virus and cytomegalovirus throughout the menstrual cycle in women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):948–955. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035345>.
10. Bissessor M, Fairley CK, Read T, Denham I, Bradshaw C, Chen M. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis.* 2013;40(10):768–770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275725>.
11. Safrin S, Elbeik T, Phan L, et al. Correlation between response to acyclovir and foscarnet therapy and in vitro susceptibility result for isolates of herpes simplex virus from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(6):1246–1250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8092821>.
12. Yudin MH, Kaul R. Progressive hypertrophic genital herpes in an HIV-infected woman despite immune recovery on antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2008;2008:592532. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784844>.
13. Sbidian E, Battistella M, Legoff J, et al. Recalcitrant pseudotumoral anogenital herpes simplex virus type 2 in HIV-infected patients: evidence for predominant B-lymphoplasmocytic infiltration and immunomodulators as effective therapeutic strategy. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1648–1655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065320>.
14. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR–12):1–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
15. Agyemang E, Le QA, Warren T, et al. Performance of commercial enzyme-linked immunoassays for diagnosis of herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 infection in a clinical setting. *Sex Transm Dis.* 2017;44(12):763–767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876290>.
16. Golden MR, Ashley-Morrow R, Swenson P, Hogrefe WR, Handsfield HH, Wald A. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) Western blot confirmatory testing among men testing positive for HSV-2 using the focus enzyme-linked immunosorbent assay in a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2005;32(12):771–777. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314775>.
17. Morrow RA, Friedrich D, Meier A, Corey L. Use of «biokit HSV-2 Rapid Assay» to improve the positive predictive value of Focus HerpeSelect HSV-2 ELISA. *BMC Infect Dis.* 2005;5:84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225691>.



18. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>.
19. Wald A, Krantz E, Selke S, Lairson E, Morrow RA, Zeh J. Knowledge of partners' genital herpes protects against herpes simplex virus type 2 acquisition. *J Infect Dis*. 2006;194(1):42–52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741881>.
20. Wald A, Langenberg AG, Krantz E, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):707–713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287791>.
21. Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL, et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. *Arch Intern Med*. 2009;169(13):1233–1240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597073>.
22. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350(1):11–20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702423>.
23. Mujugira A, Magaret AS, Celum C, et al. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1366–1374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901094>.
24. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329(5996):1168–1174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643915>.
25. Celum C, Morrow RA, Donnell D, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovir preexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(1):11–19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979446>.
26. Marrazzo JM, Rabe L, Kelly C, et al. Tenofovir gel for prevention of herpes simplex virus type 2 acquisition: findings from the VOICE trial. *J Infect Dis*. 2019;219(12):1940–1947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30753642>.
27. Celum C, Hong T, Cent A, et al. Herpes simplex virus type 2 acquisition among HIV-1-infected adults treated with tenofovir disoproxil fumarate as part of combination antiretroviral therapy: results from the ACTG A5175 PEARLS Study. *J Infect Dis*. 2017;215(6):907–910. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453835>.
28. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1298–1309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321868>.
29. Sobngwi-Tambekou J, Taljaard D, Lissouba P, et al. Effect of HSV-2 serostatus on acquisition of HIV by young men: results of a longitudinal study in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis*. 2009;199(7):958–964. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220143>.
30. Grund JM, Bryant TS, Jackson I, et al. Association between male circumcision and women's biomedical health outcomes: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1113–e1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025633>.
31. Keating TM, Kurth AE, Wald A, Kahle EM, Barash EA, Buskin SE. Clinical burden of herpes simplex virus disease in people with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis*. 2012;39(5):372–376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504602>.



32. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, et al. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med.* 1982;73(1A):229–235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7048914>.
33. Posavad CM, Wald A, Kuntz S, et al. Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004;190(4):693–696. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272395>.
34. Graham SM, Masese L, Gitau R, et al. Increased risk of genital ulcer disease in women during the first month after initiating antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(5):600–603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648822>.
35. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2013;208(5):839–846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812240>.
36. Couppie P, Sarazin F, Clyti E, et al. Increased incidence of genital herpes after HAART initiation: a frequent presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2006;20(3):143–145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548710>.
37. Balfour HH Jr. Antiviral drugs. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1255–1268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210711>.
38. Safrin S, Crumacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1991;325(8):551–555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1649971>.
39. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 5:S248–257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494896>.
40. Lascaux AS, Caumes E, Deback C, et al. Successful treatment of aciclovir and foscarnet resistant Herpes simplex virus lesions with topical imiquimod in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Med Virol.* 2012;84(2):194–197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170537>.
41. Perkins N, Nisbet M, Thomas M. Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sex Transm Infect.* 2011;87(4):292–295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406577>.
42. Lateef F, Don PC, Kaufmann M, White SM, Weinberg JM. Treatment of acyclovir-resistant, foscarnet-unresponsive HSV infection with topical cidofovir in a child with AIDS. *Arch Dermatol.* 1998;134(9):1169–1170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9762047>.
43. Kessler HA, Hurwitz S, Farthing C, et al. Pilot study of topical trifluridine for the treatment of acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex disease in patients with AIDS (ACTG 172). AIDS Clinical Trials Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;12(2):147–152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8680885>.
44. Javaly K, Wohlfeiler M, Kalayjian R, et al. Treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infections unresponsive to acyclovir with topical foscarnet cream in AIDS patients: a phase I/II study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21(4):301–306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428108>.

45. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* 2003;188(7):1009–1016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513421>.
46. Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, et al. Daily acyclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9717):824–833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153888>.
47. Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med.* 2010;362(5):427–439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089951>.
48. Yi TJ, Walmsley S, Szadkowski L, et al. A randomized controlled pilot trial of valacyclovir for attenuating inflammation and immune activation in HIV/herpes simplex virus 2-coinfected adults on suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;57(9):1331–1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946220>.
49. Van Wagoner N, Geisler WM, Bachmann LH, Hook EW. The effect of valacyclovir on HIV and HSV-2 in HIV-infected persons on antiretroviral therapy with previously unrecognised HSV-2. *Int J STD AIDS.* 2015;26(8):574–581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147236>.
50. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007;196(2):266–270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570114>.
51. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(4):201–207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108247>.
52. Ahrens KA, Anderka MT, Feldkamp ML, et al. Antiherpetic medication use and the risk of gastroschisis: findings from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(4):340–345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772935>.
53. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* 2010;304(8):859–866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736469>.
54. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1396–1403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662233>.
55. Pinninti SG, Angara R, Feja KN, et al. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr.* 2012;161(1):134–138 e131–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336576>.
56. ACOG Committee on Practice Bulleting—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1492–1509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099636>.
57. Chen KT, Segu M, Lumey LH, et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1341–1348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319261>.

## **Захворювання, збудником яких є вірус varicella–zoster** (останні зміни внесено 7 вересня 2022 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### **Епідеміологічні характеристики**

Понад 95% дорослих (віком >20 років), народжених у США, мають імунітет до вірусу varicella–zoster (varicella–zoster virus, VZV) переважно внаслідок первинної інфекції VZV, відомої як вітряна віспа. При реактивації латентної VZV-інфекції виникає оперізуючий герпес. Ризик розвитку оперізуючого герпесу протягом життя становить від 15 до 20% з найбільшою частотою захворювання серед пацієнтів похилого віку та осіб з імунодефіцитом. Частота захворюваності на оперізуючий герпес у ВІЛ-інфікованих дорослих у понад 15 разів перевищує аналогічні показники серед неінфікованих ВІЛ осіб відповідного віку (1). Виникнення оперізуючого герпесу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можливе незалежно від кількості клітин CD4, але найбільший ризик відзначають при кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (2–4). Крім того, віремія ВІЛ пов'язана з підвищеним ризиком виникнення оперізуючого герпесу. Встановлено, що АРТ сприяє зниженню захворюваності на оперізуючий герпес у дорослих з ВІЛ, ймовірно, через відновлення імунітету, хоча ризик виникнення оперізуючого герпесу залишається втричі вищим у дорослих з ВІЛ порівняно до загальної популяції. За даними декількох досліджень, ризик виникнення оперізуючого герпесу у дорослих з ВІЛ підвищується протягом шести місяців після початку АРТ, можливо, через механізм, пов'язаний із запальним СВІС.

### **Клінічні прояви**

При вітряній віспі найчастіше спостерігають централізований розподіл висипань, перші плями з'являються на голові, потім – на тулубі, і насамкінець – на кінцівках, які перетворюються на папули, пухирі, пустули, а потім підсихають. Захворювання характеризується швидким поширенням висипань протягом перших 8–12 годин із подальшою появою нових уражень, при цьому відзначають одночасний перебіг різних стадій розвитку висипань. Нові пухирці з'являються протягом 2–4 днів, захворювання супроводжується свербіжем, головним болем, нездужанням та анорексією (7). Первинна інфекція призводить до значного рівня захворюваності серед ВІЛ-інфікованих підлітків та дорослих. Документально підтверджено виникнення випадків вісцеральної дисемінації, зокрема VZV-асоційованого пневмоніту (7). Оскільки більшість ВІЛ-інфікованих дорослих у США мають антитіла до VZV, первинну інфекцію у цій популяції спостерігають нечасто.

Проявами оперізуючого герпесу є болісні шкірні висипання з дерматомним типом розподілу, появі яких часто передують продромальний біль. Найчастішу локалізацію відзначають на ділянках уздовж грудних нервів (40–50%), рідше – черепних (20–25%), шийного (15–20%), поперекового (15%) та сакрального нервів (5%). Шкіряні прояви полягають у появі еритематозних макуло-папулярних висипань із подальшим прогресуванням до прозорих пухирців, що супроводжується болем (подеколи сильним). Поява нових пухирців зазвичай триває від 3-х до 5-ти днів, далі утворюються пустули, які потім підсихають. Струп зберігається протягом 2–3 тижнів. У 20–30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається один або більше епізодів оперізуючого герпесу, з ураженням тих самих або інших ділянок. Ймовірність виникнення рецидиву оперізуючого герпесу протягом одного року після першого епізоду становить близько 10% (3, 8). Приблизно у 10–15% ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається постгерпетична невралгія, що виникає як ускладнення оперізуючого герпесу (3, 9).

Більшість ускладнень після оперізуючого герпесу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема дисеміноване ураження, відзначають при кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (10). ЦНС є первинним органом-мішенню VZV у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів можливе виникнення численних неврологічних синдромів, зумовлених VZV-інфекцією, зокрема васкуліту ЦНС, вогнищового лейкоенцефаліту, вентрикуліту, мієліту та мієлорадикуліту, неврити очного нерва, паралічу черепного нерва, вогнищевих уражень стовбурової частини головного мозку та асептичного менінгіту.

Коли оперізуючий герпес розповсюджується на назоциліарну гілку трійчастого нерва, існує ризик ураження ока – розвитку офтальмологічної форми оперізуючого герпесу, що призводить до кератиту (запалення рогівки) або переднього увеїту (запалення райдужної оболонки та передньої частини циліарного тіла) чи поєднання цих захворювань. Виникнення везикул на кінчику носа (синдром Хатчінсона) свідчить про залучення назоциліарної гілки. При ураженні рогівки може бути початковий короткий період, протягом якого відбувається інфікування епітелію рогівки VZV, але основною проблемою є запалення стромі рогівки, що може призвести до виникнення рубців, неоваскуляризації або некрозу із втратою зору. Стромальний кератит може бути хронічним. VZV-асоційований передній увеїт також має тенденцію до хронічного перебігу і може призвести до підвищення внутрішньоочного тиску або глаукоми, рубцювання внутрішньоочних тканин і катаракти.

Стромальний кератит і передній увеїт можуть розвинути не відразу після появи шкірних пухирців на лобі і волосистій частині голови; отже, у пацієнтів з відсутністю патології за результатами початкового офтальмологічного обстеження слід проводити подальший офтальмологічний моніторинг, навіть після загоєння уражень шкіри. Протівірусне лікування оперізуючого герпесу при появі початкових уражень шкіри сприяє зменшенню частоти виникнення та тяжкості перебігу офтальмологічного захворювання.

У деяких пацієнтів з офтальмологічною формою оперізуючого герпесу можливим є розвиток пізніх дендриформних уражень епітелію рогівки через наявність вірусу, проте відзначають швидку відповідь на лікування із призначенням системних або місцевих протигерпетичних препаратів. Такі ураження зазвичай болючі. За даними одного дослідження, в середньому період від початку захворювання на офтальмологічну форму оперізуючого герпесу до розвитку пізніх дендриформних уражень становив 5 місяців, а ризик виникнення рецидивів з часом зменшувався (46). Частоту виникнення таких пізніх інфекційних уражень не визначено.

Гострий некроз сітківки та прогресуючий зовнішній некроз сітківки – це прояви некротизуючої ретинопатії, зумовленої VZV. Хоча виникнення гострого некрозу сітківки можливе як в імунокомпетентних осіб, так і у пацієнтів з імунодефіцитом, прогресуючий зовнішній некроз сітківки спостерігають, майже виключно, лише у пацієнтів, хворих на СНІД, із кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (11). На відміну від гострого некрозу сітківки, прогресуючий зовнішній некроз сітківки характеризується наявністю мінімального запалення тканинної рідини склоподібного тіла, відсутністю васкуліту сітківки та множинними дискретними периферичними ураженнями зовнішнього шару сітківки (12). Ураження при прогресуючому зовнішньому некрозі сітківки швидко зливаються, внаслідок чого розвивається некроз по всій товщі сітківки із подальшим відшаруванням сітківки (13). Як гострий некроз сітківки, так і прогресуючий зовнішній некроз сітківки асоціюються із високою частотою втрати зору.

## Діагностика

Вітряна віспа та оперізуючий герпес мають характерні прояви, що забезпечує можливість клінічної діагностики. Можливий також і ретроспективний діагноз вітряної віспи, шляхом виявлення сероконвенсії. У пацієнтів з імунодефіцитом можливі атипові прояви, вітряну віспу може бути важко відрізнити від дисемінованого оперізуючого герпесу (на відміну від оперізуючого герпесу із дерматомним типом розподілу); корисною є інформація про захворювання на вітряну віспу або епізод оперізуючого герпесу в анамнезі, виявлення висипань із дерматомним типом розподілу та проведення серологічного дослідження на VZV для виявлення попередньої VZV-інфекції. За наявності атипових уражень або при неможливості встановлення певного діагнозу VZV через виявлення іншої потенційної етіології, необхідним є отримання зразків везикулярної рідини зі свіжих уражень або біоптату для проведення культурального дослідження вірусу, прямого флуоресцентного

тестування для виявлення антигенів або дослідження за методом ПЛР. Зразки струпів також можна використати для дослідження за методом ПЛР. Аналіз зразків за методом ПЛР має найвищі показники чутливості та специфічності при діагностиці VZV-інфекції. Гістологічне дослідження та дослідження за методом ПЛР (зразків крові або рідини, наприклад, СМР або рідини склоподібного тіла) можуть бути корисними при діагностиці VZV-інфекції внутрішніх органів (як-от пневмоніт, енцефаліт, ретиніт) (14).

*Коментар робочої групи: проведення регулярного серологічного скринінгу для визначення серологічного статусу VZV у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не рекомендовано.*

### **Запобігання зараженню**

ВІЛ-інфікованим пацієнтам, чутливим до VZV (тобто, людям, які не хворіли на вітряну віспу, не мають антитіл до VZV і не були вакциновані), слід уникати контактів з особами, хворими на вітряну віспу або оперізуючий герпес (AII).

Членам родини ВІЛ-інфікованих пацієнтів без імунітету до вірусу слід проводити вакцинацію для запобігання інфікуванню та зараженню ВІЛ-інфікованих пацієнтів, чутливих до VZV дикого типу (BIII).

### **Профілактика захворювання**

*ДКП для запобігання первинної інфекції (вітряної віспи)*

Проведення довготривалої профілактики за допомогою препаратів проти VZV, як-от ацикловір або валацикловір, для запобігання вітряної віспи **не рекомендовано** (AIII).

*Вакцинація для запобігання первинної інфекції*

Доведено, що застосування живих ослаблених вакцин є безпечним, забезпечує імуногенну дію при введенні ВІЛ-інфікованим дітям із відносно збереженими функціями імунної системи (відсотковий вміст клітин CD4  $\geq 15\%$ ) (15–18), отже, рекомендоване для проведення щеплення у дітей (AI) (19). Вакцинація дітей з ВІЛ також знижує ризик подальшого розвитку оперізуючого герпесу (6, 18).

Дорослі з серонегативним статусом VZV є потенційними кандидатами на вакцинацію проти вітряної віспи. Деякі експерти рекомендують проведення серологічного скринінгу на IgG VZV у дорослих із ВІЛ незалежно від захворювання на вітряну віспу в анамнезі або наявності вакцинації проти вітряної віспи. Проте цінність цього підходу може бути обмежена через недостатній рівень чутливості комерційно доступних тестів на антитіла до VZV (зокрема на антитіла, індуковані вакциною). Дослідження результатів вакцинації ВІЛ-інфікованих підлітків та дорослих не проводили, але більшість експертів рекомендують щеплення проти вітряної віспи (двічі, з інтервалом у 3 місяці) для вразливих до VZV осіб з ВІЛ віком  $\geq 18$  років із кількістю клітин CD4  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (BIII) (20). У випадку захворювання через введення вакцини (рідкісне явище) рекомендовано застосування ацикловіру (AIII). Щеплення ВІЛ-інфікованих пацієнтів з більш виснаженою імунною системою (кількість клітин CD4  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>) **протипоказано** (AIII). Враховуючи велику кількість VZV-серопозитивних дорослих пацієнтів, щеплення у цій популяції потрібне нечасто.

У разі застосування імуноглобулінів проти VZV (VariZIG™) вакцинацію проти вітряної віспи рекомендовано проводити принаймні через 5 місяців (CIII) (21). Якщо після експозиції пацієнт отримувал ацикловір, перед вакцинацією потрібен щонайменше 3-денний інтервал (CIII).

*Постконтактна профілактика (ПКП) для запобігання первинній інфекції*

Після тісного контакту із хворим з активною формою захворювання на вітряну віспу або оперізуючий герпес ВІЛ-інфіковані підлітки та дорослі, чутливі до VZV, особливо з кількістю клітин CD4  $< 200$  клітин/мм<sup>3</sup>, потребують якнайшвидшого введення VariZIG, бажано протягом 96 годин та не пізніше, ніж через 10 днів після контакту (AIII) (22).

Ризик інфікування VZV при контакті з особою, хворою на вітряну віспу, є вищим, ніж при контакті з хворим на локалізований оперізуючий герпес. Враховуючи вартість VariZIG, доцільно перевірити серологію VZV перед введенням препарату людям без захворювання на вітряну віспу чи оперізуючий герпес в анамнезі або особам, які не мають документально-підтвердженої вакцинації проти вітряної віспи (AIII). У США VariZIG комерційно доступний через широку мережу спеціалізованих дистриб'юторів (список наведено за посиланням: [www.varizig.com](http://www.varizig.com)).

Тривалість захисту становить принаймні 3 тижні. Пацієнти, які щомісячно внутрішньовенно отримують імуноглобуліни у високих дозах (>400 мг/кг), ймовірно, мають достатній рівень захисту і не потребують введення VariZIG, якщо останню дозу внутрішньовенного IG було введено менш ніж за 3 тижні до контакту. Для запобігання захворюванню на вітряну віспу для чутливих до VZV ВІЛ-інфікованих підлітків та дорослих може бути доцільним призначення короткотривалого курсу ацикловіру або валацикловіру, починаючи з 7–10-го дня після контакту, проте результати такої терапії у цій популяції не досліджували (VIII). Доведено, що вакцинація після контакту чутливих до VZV імунокомпетентних дітей знижує ризик захворювання на вітряну віспу і є ефективнішою за превентивну терапію із застосуванням противірусних препаратів; ефективність вакцинації після контакту у підлітків та дорослих не визначено і призначення **не рекомендовано**.

*Противірусна профілактика для запобігання реактивації захворювання (оперізуючий герпес)*

Тривале застосування препаратів проти VZV в осіб з ВІЛ для запобігання випадкам оперізуючого герпесу не рекомендовано (AII). Проте за даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в Африці, в якому оцінювали щоденну профілактику із призначенням ацикловіру (в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу) людям із коінфекцією ВІЛ/ВІПГ-2, що не отримували АРТ, профілактика з використанням ацикловіру сприяла зниженню частоти виникнення випадків оперізуючого герпесу на 62% (38). Ацикловір не запобігав виникненню повторних епізодів оперізуючого герпесу у пацієнтів із попереднім захворюванням в анамнезі (38). Люди з ВІЛ, які приймають супресивні препарати проти герпесу (наприклад, ацикловір, валацикловір або фамцикловір) за іншими показаннями, як-от профілактика генітального герпесу, можуть отримати деякі додаткові переваги щодо зниження ризику оперізуючого герпесу, але відносно зниження ризику у людей, які отримують АРТ, не визначено.

*Вакцинація для запобігання реактивації захворювання (оперізуючий герпес)*

На сьогодні для профілактики оперізуючого герпесу у дорослих з імунодефіцитом доступна одна вакцина, схвалена FDA. У 2017 році FDA було схвалено субодиничну вакцину, що містить рекомбінантний глікопротеїн E VZV та ад'ювант AS01B (тобто рекомбінантну вакцину проти оперізуючого герпесу – RZV, Shingrix), яку Консультативним комітетом з питань вакцинації було рекомендовано для профілактики оперізуючого герпесу в імунокомпетентних дорослих віком  $\geq 50$  років із введенням за схемою з двох доз (39). Затвердження і рекомендації щодо використання вакцини ґрунтувалися на базових даних рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень фази 3 за участю >30 000 учасників віком  $\geq 50$  років, в яких ефективність вакцини проти оперізуючого герпесу серед вакцинованих осіб становила 97,2% загалом і 91,3% в учасників віком  $\geq 70$  років (40, 41). Найпоширенішими побічними реакціями на вакцину у реципієнтів були біль (у 78%), міалгія (у 45%) і втомлюваність (у 45%); побічні реакції третього ступеня у місці ін'єкції (біль, почервоніння та набряк) було відзначено у 9,4% реципієнтів; про побічні реакції третього ступеня, що потребували системних заходів (міалгія, втомлюваність, головний біль, лихоманка та шлунково-кишкові розлади), повідомляли 10,8% реципієнтів (39, 42). Виникнення системних побічних реакцій третього ступеня спостерігали частіше після другої, ніж після першої, дози вакцини (42).



Дані щодо використання RZV у людей з ВІЛ обмежені. До рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження фази 1/2 було залучено 94 дорослих з ВІЛ із кількістю клітин CD4 $\geq$ 200 клітин/мм<sup>3</sup>, які отримували АРТ (43), 14 дорослих з кількістю клітин CD4 $<$ 200 клітин/мм<sup>3</sup>, які отримували АРТ, і 15 дорослих з кількістю клітин CD4 $\geq$ 500 клітин/мм<sup>3</sup>, які раніше не отримували АРТ. Середній вік учасників становив 46 років. Учасники отримали три дози вакцини: при залученні, через 2 і 6 місяців. Завдяки використанню вакцини було відзначено підвищення рівня гуморального і клітинно-опосередкованого імунітету до рекомбінантного глікопротеїну Е VZV після двох доз, зокрема у людей з кількістю клітин CD4 $<$ 200 клітин/мм<sup>3</sup>. Найпоширенішими побічними реакціями були біль у місцях ін'єкцій (у 98,6% учасників; у 16,4% – 3-го ступеня), втомлюваність (у 75,3%; у 16,4% – 3-го ступеня), міалгія (у 74,0%; у 13,7% – 3-го ступеня) і головний біль (у 64,4%; у 8,2% – 3-го ступеня). Під час спостереження не було виявлено жодних побічних реакцій важкого перебігу, пов'язаних з використанням вакцини. Враховуючи дуже обмежену кількість даних щодо застосування вакцини у людей з ВІЛ, вакцина видається безпечною та імуногенною. Дані щодо ефективності RZV серед людей з ВІЛ відсутні. З огляду на те, що люди з ВІЛ мають значний ризик захворювання на оперізуючий герпес, а вакцина видається безпечною, застосування RZV у людей з ВІЛ віком від 18 років рекомендовано відповідно до затвердженого FDA графіка для загальної популяції (внутрішньом'язове (в/м) введення: 0 і 2–6 місяців) (**AIII**).

Оптимальний термін вакцинації для осіб з кількістю клітин CD4 $<$ 200 клітин/мм<sup>3</sup> або відсутністю вірусологічної супресії на фоні АРТ не визначено. Деякі експерти рекомендують проведення турової вакцинації RZV після відновлення кількості клітин CD4 на фоні АРТ (**CIII**), інші – після досягнення вірусологічної супресії (**CIII**).

RZV не є лікуванням оперізуючого герпесу, і вакцинацію не слід призначати під час гострого перебігу захворювання (**AIII**). Також її не слід призначати особам із запальним захворюванням очей, пов'язаним із VZV (кератит або передній увеїт) у період активного запалення (**AIII**).

Використання однодозової атенуйованої живої вакцини проти оперізуючого герпесу (ZVL, Zostavax®) було схвалено FDA для профілактики захворювання у імунокомпетентних дорослих віком  $\geq$ 50 років. Проте з 18 листопада 2020 року вона більше не доступна для використання у США, а рекомендації щодо її застосування вилучено з настанови. В осіб, які раніше отримували ZVL, необхідно провести ревакцинацію RZV.

## Лікування

### *Вітряна віспа*

Контрольовані проспективні дослідження щодо противірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на вітряну віспу, не проводили. При неускладненому захворюванні рекомендовано застосування валацикловіру (в дозі 1 г, п/о, тричі на добу) або фамцикловіру (в дозі 500 мг, п/о, тричі на добу) протягом 5–7 днів (**AII**). Альтернативою є пероральне застосування ацикловіру (в дозі 20 мг/кг маси тіла, з максимальним дозуванням 800 мг, 5 разів на добу) (**BII**). Для початкового лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів із важким перебігом вітряної віспи рекомендоване в/в введення ацикловіру протягом 7–10 днів (**AIII**) (7, 23, 24). За відсутності вісцерального VZV-ураження можливе переведення на пероральну противірусну терапію після припинення лихоманки (**BIII**) (25).

### *Оперізуючий герпес*

Противірусну терапію слід призначати усім пацієнтам з ВІЛ та діагностованим оперізуючим герпесом не пізніше ніж через 1 тиждень після появи висипань (або до підсихання усіх висипань). Рекомендованою терапією для ВІЛ-інфікованих пацієнтів при гострому локалізованому оперізуючому герпесі зі шкірними висипаннями і дерматомним типом розподілу є пероральний прийом валацикловіру (**AII**), фамцикловіру (**AII**) або



ацикловіру (**ВІІ**) (у зазначених вище дозах) протягом 7–10 днів, при повільному загоєнні можливим є призначення тривалішого лікування. Завдяки вдосконаленим фармакокінетичним властивостям та спрощеному режиму дозування перевагу надають валацикловіру або фамцикловіру. При поширеному ураженні шкіри або підозрі на ураження внутрішніх органів необхідним є призначення ацикловіру для в/в введення аж до досягнення клінічного покращення (**АІІ**) (26). Перехід з ацикловіру для в/в введення до перорального протівірусного засобу (до завершення 10–14 денного курсу) є доцільним після припинення утворення нових шкірних уражень та зниження вираженості ознак і симптомів VZV-інфекції внутрішніх органів (**ВІІІ**). Через обмеженість даних щодо користі застосування кортикостероїдів при оперізуючому герпесі у пацієнтів цієї популяції призначення допоміжної терапії **не рекомендовано** (**АІІІ**).

Пацієнти з офтальмологічною формою оперізуючого герпесу, зокрема як зі стромальним кератитом, так і переднім увеїтом, потребують лікування із застосуванням місцевих кортикостероїдів; у багатьох випадках для підтримки пригнічення запалення необхідним є тривале призначення місцевої кортикостероїдної терапії у низьких дозах. Частим явищем є виникнення рецидивів або загострення запалення. Роль протівірусних засобів у лікуванні хронічного кератиту та увеїту не визначено.

При виявленні гострого некрозу сітківки слід негайно почати протівірусну терапію. Одним з варіантів терапії, рекомендованим деякими експертами, є призначення внутрішньовенного ацикловіру у високих дозах (10 мг/кг маси тіла, кожні 8 годин протягом 10–14 днів) з подальшим тривалим прийомом перорального валацикловіру у високих дозах (1 г, тричі на день) (**АІІІ**). Доведено, що застосування перорального протівірусного препарату у високих дозах протягом принаймні 14 тижнів призводить до зниження ризику ураження другого ока в осіб з одnobічним синдромом гострого некрозу сітківки (44, 45) (**АІІІ**), проте більшість офтальмологів та інфекціоністів продовжуватимуть пероральне протівірусне лікування протягом тривалішого терміну. Багато експертів також додали б інтравітреальну ін'єкцію ганцикловіру перед початком індукційної терапії. Можливим є призначення додаткових інтравітреальних ін'єкцій у випадку занепокоєння щодо відсутності відповіді на лікування, але такі ін'єкції не слід робити частіше двох разів на тиждень (**ВІІІ**). Повідомляли про використання у початковій терапії перорального валацикловіру замість внутрішньовенного ацикловіру. Цей підхід слід застосовувати з обережністю, оскільки концентрація препарату в сироватці крові при пероральному застосуванні не буде такою високою, як при внутрішньовенному введенні (**СІІІ**). Наполегливо рекомендовано залучення досвідченого офтальмолога до ведення хворих на VZV із захворюванням очей (**АІІІ**).

Оптимальну протівірусну терапію при прогресуючому зовнішньому некрозу сітківки на сьогодні не визначено, тому необхідним є залучення досвідченого офтальмолога (27–29). Результати монотерапії при внутрішньовенному введенні ацикловіру або ганцикловіру є незадовільними. Кращі результати отримували при внутрішньовенному введенні ганцикловіру (або комбінації ганцикловіру та фоскарнету) та ін'єкціях протівірусних лікарських засобів у склоподібне тіло (29). Специфічне лікування має включати системну терапію із застосуванням принаймні одного препарату внутрішньовенно (ацикловір, ганцикловір) та хоча б одного протівірусного лікарського засобу інтравітреально (ганцикловір або фоскарнет) (**АІІІ**) (31, 32). Прогноз збереження зору в ураженому оці є несприятливим попри агресивну протівірусну терапію. Ін'єкції цидофовіру у склоподібне тіло не рекомендовані, оскільки вони можуть призводити до зниження внутрішньоочного тиску та виникнення інших побічних реакцій. Очні імпланти ганцикловіру, раніше рекомендовані окремими експертами, зараз вже не випускають.

### *Особливості початку АРТ*

Усі люди з ВІЛ мають розпочати АРТ якнайшвидше після діагностики ВІЛ-інфекції. Наявність захворювання, зумовленого VZV, не є показанням для відкладення або припинення АРТ (АІІІ).

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

Рекомендації щодо моніторингу та побічних реакцій на антигерпесвірусні лікарські засоби наведено у попередніх розділах, присвячених інфекціям, асоційованим із простим вірусом герпесу та цитомегаловірусом.

Відновлення імунної системи після початку АРТ, вочевидь, пов'язано з підвищенням частоти реактивації VZV із піком приблизно через 3 місяці після початку АРТ (33–35). За даними обсерваційних досліджень, ризик захворювання на оперізуючий герпес підвищується у 2–4 рази на 4–16-му тижнях від початку АРТ. Клінічні прояви та перебіг захворювання в умовах відновлення імунної системи не відрізняються від таких у інших ВІЛ-інфікованих пацієнтів, тому лікування слід проводити за такими саме схемами.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

У рідкісних випадках спостерігають невдачу лікування через резистентність VZV до ацикловіру (або подібних лікарських засобів), про що може свідчити відсутність покращення клінічних показників через 7 днів після початку терапії або нетиповий вигляд шкірних уражень (наприклад, верукозні ураження). Слід провести культуральне дослідження для виділення VZV, перевірити на чутливість до противірусних засобів і розглянути доцільність призначення альтернативної терапії. Пацієнтам із підозрюваною або доведеною резистентною VZV до ацикловіру рекомендоване в/в введення фоскарнету (АІІ) (36). Можливою альтернативою є в/в введення цидофовіру. І фоскарнет, і цидофовір є нефротоксичними лікарськими засобами, тому їх слід призначати після консультації з лікарем-інфекціоністом (АІІІ).

**Коментар робочої групи:** на момент розробки настанови даний метод дослідження в Україні не доступний.

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

ВІЛ-інфікованим жінкам, вразливим до VZV, при перебуванні під час вагітності у тісному контакті з особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізуючий герпес слід якнайшвидше вводити VariZIG (протягом 10 днів) після експозиції (АІІІ). Якщо у ПКП застосовували ацикловір для перорального прийому, слід провести серологічне тестування на VZV для визначення часу відміни препарату у пацієнток з позитивним серологічним статусом (СІІІ). Вакцину проти вітряної віспи не слід застосовувати у вагітних жінок (АІІІ).

У вагітних жінок без ВІЛ-інфекції при захворюванні на вітряну віспу протягом перших 12 тижнів вагітності ризик передачі VZV дитині становить 0,4%, наслідком чого є вроджений синдром вітряної віспи, при захворюванні у період з 13 до 20 тижні – 2,2%, а при захворюванні після 20 тижня такий ризик передачі є дуже низьким (37). При захворюванні на вітряну віспу під час першої половини вагітності жінкам слід надавати інформацію щодо ризиків та пропонувати проведення ретельного УЗД для виявлення вродженого синдрому вітряної віспи (37). Введення VariZIG рекомендоване, передусім, для запобігання виникненню ускладнень у матері; чи є такий захід корисним у запобіганні вродженому синдрому вітряної віспи – не визначено. Дітям, народженим жінками, у яких вітряну віспу спостерігали у період від 5 днів перед пологами до 2 днів після пологів, слід вводити VariZIG для зниження тяжкості перебігу та частоти виникнення випадків вітряної віспи у новонароджених внаслідок вірусемії у матері (АІІІ).

Ацикловір або валацикловір для перорального застосування є найкращим методом лікування ВІЛ-інфікованих вагітних жінок у випадках неускладненої вітряної віспи (**ВІІ**). Вагітні жінки із важким перебігом вітряної віспи або з ознаками і симптомами VZV-асоційованого пневмоніту потребують в/в введення ацикловіру (в дозі 10 мг/кг маси тіла, через кожні 8 годин) в умовах стаціонару (**АІІ**).

Жодних контрольованих досліджень з призначенням противірусної терапії для лікування оперізуючого герпесу під час вагітності не проводили. Для лікування неускладненого оперізуючого герпесу у ВІЛ-інфікованих жінок рекомендований ацикловір або валацикловір для перорального застосування (**ВІІ**). Вагітним жінкам не слід вводити вакцину проти оперізуючого герпесу (**АІІІ**).

### Рекомендації з профілактики та лікування інфекцій, збудником яких є VZV

#### ДКП первинної інфекції VZV

##### Показання

- Дорослі та підлітки з кількістю клітин CD4 $\geq$ 200 клітин/мм<sup>3</sup>, яким не проводили вакцинацію і які не хворіли на вітряну віспу або оперізуючий герпес (за встановленим лікарем діагнозом або підтвердженням результатами лабораторного дослідження), або особи без антитіл до VZV у сироватці крові (**СІІ**).

**Примітка.** Проведення розширеного серологічного скринінгу для виявлення VZV у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків не рекомендовано.

##### Вакцинація

- У VZV-серонегативних осіб віком  $\geq$ 18 років з кількістю клітин CD4 $\geq$ 200 клітин/мм<sup>3</sup> проводять первинну вакцинацію проти вітряної віспи (Varivax™) у двох дозах (0,5 мл, підшкірно) з інтервалом у 3 місяці (**ВІІ**).
- У випадку розвитку захворювання внаслідок вакцинації рекомендоване застосування ацикловіру (**АІІ**).
- Члени родини ВІЛ-інфікованих осіб, вразливих до VZV, потребують вакцинації для запобігання потенційної передачі VZV людям з ВІЛ (**ВІІ**).
- Якщо після експозиції пацієнту було введено VariZIG, щеплення проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 5 місяців (**СІІ**).
- Якщо після експозиції пацієнт отримував ацикловір, щеплення проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 3 дні (**СІІ**).
- Введення вакцини проти вітряної віспи людям з ВІЛ та прогресуючим імунodefіцитом (кількість клітин CD4 $<$ 200 клітин/мм<sup>3</sup>) протипоказане (**АІІ**).

#### ПКП первинної інфекції VZV

##### Показання

- Тісні контакти з особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізуючий герпес.
- Вразливість до VZV (тобто, відсутність вакцинації, захворювання в анамнезі або антитіл до VZV у сироватці крові).

##### Рекомендована профілактика

- Якнайшвидше введення VariZIG в дозі 125 МО на 10 кг маси тіла (максимум – 625 МО), в/м, впродовж 10 днів після контакту з особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізуючий герпес (**АІІ**).
- Якщо після контакту пацієнту було введено VariZIG, щеплення проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 5 місяців (**СІІ**).

**Примітка.** Пацієнти, які щомісячно отримують в/в Ig у високих дозах (тобто  $>$ 400 мг/кг маси тіла), ймовірно, захищені від інфікування VZV і не потребують введення VariZIG, якщо останню дозу в/в Ig було отримано менше ніж за 3 тижні до експозиції VZV.

*Альтернативна профілактика (початок через 7–10 днів після контакту)*

- Ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу, протягом 5–7 днів (**ВІІ**); або
- Валацикловір в дозі 1 г, п/о, тричі на добу, протягом 5–7 днів (**ВІІ**).

**Примітка.** Результати проведення ані запобіжної профілактики, ані щеплення із застосуванням вакцини проти вітряної віспи після експозиції у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків **не досліджували**. При прийомі пацієнтом ацикловіру або валацикловіру щеплення із застосуванням вакцини проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 72 години після отримання останньої дози противірусного препарату.

## **Профілактика оперізуючого герпесу**

### *Щеплення*

Рекомбінантна вакцина проти оперізуючого герпесу (RZV, Shingrix) є єдиною доступною вакциною для профілактики оперізуючого герпесу в США. Станом на 18 листопада 2020 року ослаблена жива вакцина проти оперізуючого герпесу (ZVL, Zostavax) більше не доступна для використання у США.

### *RZV*

Рекомендовано для дорослих з ВІЛ віком  $\geq 18$  років незалежно від кількості клітин CD4:

- RZV в дозі 0,5 мл, в/м – серія із двох доз з інтервалом у 2–6 місяців (**АІІ**).
- RZV не слід призначати під час гострого перебігу оперізуючого герпесу (**АІІ**).
- Після початку АРТ деякі експерти пропонують відкласти вакцинацію проти RZV до досягнення вірусологічної супресії (**СІІ**) або відновлення кількості клітин CD4 (**СІІ**) для забезпечення максимальної імунологічної відповіді на вакцину.

## **Лікування вітряної віспи**

### **Первинна інфекція вітряної віспи**

#### Неускладнені випадки

#### *Рекомендовані схеми*

- Валацикловір в дозі 1 г, п/о, тричі на добу (**АІІ**); або
- Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, тричі на добу (**АІІ**).

#### *Альтернативна схема*

- Ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу (**ВІІ**).

#### *Тривалість терапії*

- 5–7 днів.

#### Важкі або ускладнені випадки

- Ацикловір в дозі 10 мг/кг маси тіла, в/в, через кожні 8 годин, протягом 7–10 днів (**АІІ**).
- Можливе переведення на пероральний прийом фамцикловіру, валацикловіру або ацикловіру за відсутності підозри щодо ураження внутрішніх органів (**ВІІ**).

### **Оперізуючий герпес**

#### Гостра форма, локалізовані шкірні висипання з дерматомним типом розподілу

#### *Рекомендовані схеми*

- Валацикловір в дозі 1000 мг, п/о, тричі на добу (**АІІ**); або
- Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, тричі на добу (**АІІ**).

#### *Альтернативна схема*

- Ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу (**ВІІ**).

### *Тривалість терапії*

- 7–10 днів, при повільному загоєнні можливим є призначення тривалішої терапії.

### **Офтальмологічна форма оперізуючого герпесу**

Пізні дендріформні ураження епітелію рогівки слід лікувати з використанням системних або місцевих протигерпетичних препаратів (**AIII**).

### *При поширених шкірних висипаннях або ураженнях внутрішніх органів*

- Ацикловір в дозі 10 мг/кг маси тіла, в/в, через кожні 8 годин до клінічного покращення (**AII**).
- Переведення на пероральну терапію (валацикловір в дозі 1 г, тричі на добу; фамцикловір в дозі 500 мг, тричі на добу; або ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу) до завершення 10–14-го денного курсу після припинення появи нових уражень та покращення ознак і симптомів вісцеральної VZV-інфекції (**BIII**).

### **Прогресуючий зовнішній некроз сітківки**

- Наполегливо рекомендовано залучення досвідченого офтальмолога (**AIII**).
- Ацикловір в дозі 10 мг/кг маси тіла, в/в, кожні 8 годин або ганцикловір в дозі 5 мг/кг маси тіла, в/в, кожні 12 годин плюс ганцикловір в дозі 2 мг/0,05 мл та/або фоскарнет в дозі 1,2 мг/0,05 мл, ін'єкції у склоподібне тіло, двічі на тиждень (**AIII**).
- Оптимізація режиму АРТ (**AIII**).
- Оптимальну тривалість терапії належним чином не визначено, тому необхідна консультація з офтальмологом, а також врахування клінічної, вірусологічної та імунологічної відповіді.

**Примітка.** Ганцикловір у формі внутрішньоочних імплантатів на сьогодні вже не випускають.

### **Гострий некроз сітківки**

- Ацикловір в дозі 10 мг/кг маси тіла, в/в, через кожні 8 годин, протягом 10–14 днів, далі – валацикловір в дозі 1 г, п/о, тричі на добу, терміном 14 тижнів або більше (**AIII**). Крім того, до початкового лікування можна додати інтравітреальну ін'єкцію ганцикловіру (в дозі 2 мг/0,05 мл), повторюючи ін'єкції двічі на тиждень до отримання відповіді на лікування (**BIII**). Наполегливо рекомендовано залучення досвідченого офтальмолога (**AIII**).
- Повідомляли про використання для початкового лікування перорального валацикловіру замість внутрішньовенного ацикловіру, але цей підхід слід застосовувати з обережністю, оскільки концентрація препарату в сироватці крові при пероральному застосуванні не буде такою високою, як при внутрішньовенному введенні (**CIII**).

### **Літературні джерела**

1. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1992;166(5):1153–1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1308664>.
2. Engels EA, Rosenberg PS, Biggar RJ. Zoster incidence in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs and homosexual men, 1984–1997. District of Columbia Gay Cohort Study. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1784–1789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558932>.
3. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(2):169–174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186734>.

4. Vanhems P, Voisin L, Gayet-Ageron A, et al. The incidence of herpes zoster is less likely than other opportunistic infections to be reduced by highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(1):111–113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608535>.
5. Levin MJ, Anderson JP, Seage GR, 3rd, Williams PL. Short-term and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(2):182–191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19131890>.
6. Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, Rutstein RM. Primary varicella and herpes zoster among HIV-infected children from 1989 to 2006. *Pediatrics.* 2008;121(1):e150–156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086820>.
7. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, Graves SJ, Malone JL. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J.* 1994;87(1):74–76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284723>.
8. Gnann JW, Jr., Crumpacker CS, Lalezari JP, et al. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized, controlled clinical trial. Collaborative Antiviral Study Group/AIDS Clinical Trials Group, Herpes Zoster Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(5):1139–1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593141>.
9. Harrison RA, Soong S, Weiss HL, Gnann JW, Jr., Whitley RJ. A mixed model for factors predictive of pain in AIDS patients with herpes zoster. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17(6):410–417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388246>.
10. Veenstra J, van Praag RM, Krol A, et al. Complications of varicella zoster virus reactivation in HIV-infected homosexual men. *AIDS.* 1996;10(4):393–399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8728043>.
11. Engstrom RE, Jr., Holland GN, Margolis TP, et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology.* 1994;101(9):1488–1502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090452>.
12. Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA, et al. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis: a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):34–45; discussion 46–37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455507>.
13. Yin PD, Kurup SK, Fischer SH, et al. Progressive outer retinal necrosis in the era of highly active antiretroviral therapy: successful management with intravitreal injections and monitoring with quantitative PCR. *J Clin Virol.* 2007;38(3):254–259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280866>.
14. Leung J, Harpaz R, Baughman AL, et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):23–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504232>.
15. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis.* 2006;194(2):247–255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16779732>.
16. Armenian SH, Han JY, Dunaway TM, Church JA. Safety and immunogenicity of live varicella virus vaccine in children with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):368–370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567993>.
17. Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H, et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS.* 2006;20(18):2321–2329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117018>.

18. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis*. 2010;201(12):1806–1810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441519>.
19. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17585291>.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):36–39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048270>.
21. Centers for Disease Control and Prevention. A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(8):209–210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511443>.
22. Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(12):212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456121>.
23. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children – a collaborative study. *J Pediatr*. 1982;101(4):622–625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6750068>.
24. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13(1):12–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118839>.
25. Carcao MD, Lau RC, Gupta A, Huerter H, Koren G, King SM. Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7):626–631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686730>.
26. Balfour HH, Jr., Bean B, Laskin OL, et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1983;308(24):1448–1453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6343861>.
27. Scott IU, Luu KM, Davis JL. Intravitreal antivirals in the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome with progressive outer retinal necrosis. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(9):1219–1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215102>.
28. Moorthy RS, Weinberg DV, Teich SA, et al. Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(3):189–194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135381>.
29. Austin RB. Progressive outer retinal necrosis syndrome: a comprehensive review of its clinical presentation, relationship to immune system status, and management. *Clin Eye Vis Care*. 2000;12(3–4):119–129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137426>.
30. Gore DM, Gore SK, Visser L. Progressive outer retinal necrosis: outcomes in the intravitreal era. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):700–706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801826>.
31. Kim SJ, Equi R, Belair ML, Fine HF, Dunn JP. Long-term preservation of vision in progressive outer retinal necrosis treated with combination antiviral drugs and highly active antiretroviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15(6):425–427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085485>.
32. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. Dec 1998;27(6):1510–1513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868668>.



33. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med.* 2001;110(8):605–609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382367>.
34. Dunic I, Djurkovic-Djakovic O, Vesic S, Zerjav S, Jevtovic D. Herpes zoster as an immune restoration disease in AIDS patients during therapy including protease inhibitors. *Int J STD AIDS.* 2005;16(7):475–478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16004625>.
35. Espinosa E, Pena-Jimenez A, Ormsby CE, Vega-Barrientos R, Reyes-Teran G. Later onset of herpes zoster-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *HIV Med.* 2009;10(7):454–457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490175>.
36. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis.* 1998;27(6):1525–1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868672>.
37. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med.* 1994;330(13):901–905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114861>.
38. Barnabas RV, Baeten JM, Lingappa JR, et al. Acyclovir prophylaxis reduces the incidence of herpes zoster among HIV-infected individuals: results of a randomized clinical trial. *J Infect Dis.* 2016;213(4):551–555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142452>.
39. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(3):103–108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370152>.
40. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087–2096. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916341>.
41. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019–1032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626517>.
42. U.S. Food and Drug Administration. Shingrix [package insert]. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM581605.pdf>.
43. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2015;211(8):1279–1287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371534>.
44. Palay DA, Sternberg P, Jr., Davis J, et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(3):250–255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1882936>.
45. Jeon S, Kakizaki H, Lee WK, Jee D. Effect of prolonged oral acyclovir treatment in acute retinal necrosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(4):288–292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621210>.
46. Hu AY, Strauss EC, Holland GN, Chan MF, Yu F, Margolis TP. Late varicella-zoster virus dendriform keratitis in patients with histories of herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(2):214–220 e213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909942>.

## **Захворювання, збудником яких є вірус герпесу людини 8-го типу** *(останні зміни внесено 29 травня 2018 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)*

### **Епідеміологічні характеристики**

За результатами серологічного скринінгу, антитіла до вірусу герпесу людини 8-го типу (ВГЛ-8) є у 1–5% населення США (1, 2) порівняно до 10–20% у деяких країнах Середземномор'я та 30–80% у частині Африки на південь від Сахари (3). У США чоловіки, що практикують секс з чоловіками (ЧСЧ), і люди з ВІЛ мають підвищений ризик інфікування ВГЛ-8. Серед ЧСЧ без ВІЛ-інфекції серопревалентність коливається від 13 до 20%, а серопревалентність ВГЛ-8 підвищується до 30–35% серед ЧСЧ з ВІЛ-інфекцією (4–6). Вживання наркотиків ін'єкційним шляхом також може бути фактором ризику серопозитивності ВГЛ-8 (7), хоча такий зв'язок не спостерігали постійно (8).

За етіологією ВГЛ-8 асоціюється з усіма формами СК, тобто класичною, ендемічною, пов'язаною із трансплантацією або захворюванням на СНІД, та деякими рідкісними новоутвореннями (як-от первинна ефузійна лімфома і солідні пухлини) та лімфопроліферативними порушеннями (мультифокальна хвороба Кастлемана). Також, точний патогенез цих пухлин залишається не встановленим, хоча відомо, що сероконверсія ВГЛ-8 передусь їх появи (9). У серопозитивних пацієнтів та пацієнтів з вірусемією ризик розвитку СК, якщо порівнювати із серопозитивними чоловіками без ВГЛ-8 у крові, збільшується приблизно у 9 разів (10). Вірусемія ВГЛ-8 майже завжди супроводжує симптоматичні епізоди мультифокальної хвороби Кастлемана (11).

До впровадження ефективної АРТ загальна поширеність випадків СК у хворих на СНІД сягала 30% (12). Частота виникнення випадків СК, яка збільшилась майже 10-кратно у США в період 1981–1987 років, поступово знижується після 1987 року (13). Причини такого зниження частоти захворюваності на СК до періоду широкого впровадження АРТ, ймовірно, множинні, між ними і смерть пацієнтів, хворих на СНІД пізньої стадії, тобто, пацієнтів, найбільш вразливих до СК, та частіше отримання ВІЛ-інфікованими пацієнтами протівірусних препаратів із ймовірною активністю і щодо ВГЛ-8 (зидовудину – для лікування ВІЛ; ганцикловіру, фоскарнету та цидофовіру – для лікування ЦМВ-асоційованих захворювань) (14). За даними обсерваційних досліджень, що підтверджують останню гіпотезу, у пацієнтів, які отримують ганцикловір або фоскарнет (але не ацикловір), частота захворюваності на СК є нижчою (15–18). Після 1996 року, невдовзі після початку впровадження АРТ із застосуванням ІІ, у США спостерігали значне зниження кількості випадків СК. Проте СК є одним з найпоширеніших видів раку серед хворих на СНІД у США (19), а наявність ВІЛ-інфекції підвищує ризик розвитку СК у декілька тисяч разів навіть після впровадження АРТ (20). Примітно, що СК є поширеним видом раку у багатьох країнах Африки на південь від Сахари (21), що частково спричинено пандемією ВІЛ, а показники захворюваності у цих регіонах не знизилися при розширеному, але неповному, охопленні АРТ (22, 23). Випадки первинної ефузійної лімфоми і мультифокальної хвороби Кастлемана залишаються менш поширеними порівняно до СК (24, 25).

Випадки СК та первинної ефузійної лімфоми найчастіше спостерігають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з прогресуючим імунодефіцитом (кількість клітин  $CD4 < 200$  клітин/ $mm^3$ ), хоча виникнення захворювання можливе незалежно від показника кількості клітин  $CD4$ . Виникнення мультифокальної хвороби Кастлемана також можливе за будь-якої кількості клітин  $CD4$ . Враховуючи нещодавні повідомлення про випадки СК у США серед пацієнтів з високою кількістю клітин  $CD4$  (26, 27), при наданні послуг із догляду людям з ВІЛ клініцисти мають проводити ретельний моніторинг для своєчасного виявлення клінічних проявів СК у пацієнтів з групи ризику розвитку ВГЛ-8 незалежно від показника кількості клітин  $CD4$ .

## Клінічні прояви

У більшості пацієнтів хронічні ВГЛ-8-інфекції мають безсимптомний перебіг (28). Інфікування ВГЛ-8 імунокомпетентних дітей та реципієнтів трансплантатів пов'язано із виникненням первинного інфекційного синдрому, проявами якого є лихоманка, висипання, лімфаденопатія, недостатність функцій кісткового мозку та, інколи, швидке прогресування СК (29, 30). Клінічні прояви СК значно варіюються, але у більшості пацієнтів спостерігають безболісні гіперпігментовані, макулярні або вузлуваті ураження шкіри. Ураження ротової порожнини, які відзначають приблизно в одній третині пацієнтів (31), є предиктором ураження легенів і отримання менш сприятливих результатів лікування (32–34). Ураження лімфатичної системи також є поширеним явищем і може призвести до виснажливого набряку нижніх кінцівок. Ураження внутрішніх органів відзначають приблизно у 50% випадків і їх діагностика може бути складною. Вони можуть бути взагалі безсимптомними або супроводжуватись задишкою, безболісною ректальною кровотечею чи меленою та наявністю інших неспецифічних легеневих і шлунково-кишкових симптомів (35–40).

Первинна ефузійна лімфома проявляється характерними ізольованими випотами у плевральній, перикардіальній або черевній порожнині (41), але було описано осередкові утворення та «позапорожнинне» захворювання шкіри, органів кровотворення та ШКТ (42–44). Мультифокальна хвороба Кастрелмана зазвичай супроводжується системними симптомами із підвищенням температури тіла та нічною пітливістю, а при обстеженні можливим є виявлення генералізованої аденопатії, лихоманки та гепатоспленомегалії (24, 45). Мультифокальна хвороба Кастрелмана може імітувати інші запальні стани, включаючи сепсис, гіпотензію, клінічні ознаки системної запальної відповіді та прогресування до поліорганної недостатності (24, 46, 47).

Нещодавно було описано інше захворювання, пов'язане з ВГЛ-8, – синдром запальних цитокінів ВГЛ-асоційованої СК (48–50). У пацієнтів з цим синдромом відзначають симптоми запалення, подібні до таких при мультифокальній хворобі Кастрелмана, але за відсутності патологічних ознак, характерних для цього захворювання. Пацієнти з синдромом запальних цитокінів ВГЛ-асоційованої СК часто перебувають у критичному стані, в них відзначають помітне підвищення рівня ІЛ-6 та ІЛ-10, а також високі показники вірусного навантаження ВГЛ-8 у плазмі крові. Наявність синдрому запальних цитокінів ВГЛ-асоційованої СК може сприяти виникненню симптомів запалення, які іноді спостерігають у пацієнтів з тяжкою СК або первинною ефузійною лімфою, і клінічні характеристики можуть значною мірою перетинатися при цих захворюваннях.

## Діагностика

Діагностика СК, мультифокальної хвороби Кастрелмана та первинної ефузійної лімфоми ґрунтується на визначенні цитологічних та імунологічних клітинних маркерів, а також врахуванні результатів гістологічних досліджень. Проведення лише клінічної діагностики для встановлення СК недостатньо, тому для підтвердження діагнозу необхідне дослідження тканин (51, 52). Підтвердження діагнозу отримують за допомогою імуногістохімічного фарбування пухлин антитілами для розпізнавання ядерного антигену, асоційованого з латентністю кодованого ВГЛ-8 (53, 54). Хоча дослідження за методом ПЛР комерційно недоступні, діагноз також може бути підтверджений виявленням ДНК ВГЛ-8 у пухлинній тканині за допомогою такого дослідження (53, 54). Використання серологічного тестування на антитіла до ВГЛ-8 на сьогодні не показано ані для діагностичного тестування, ані для стандартного скринінгу на захворювання, пов'язані з ВГЛ-8, через відсутність стандартизації та низькі показники чутливості і специфічності цих досліджень (55). Роль визначення кількісного вмісту ВГЛ-8 у периферичній крові методом ПЛР при діагностиці СК, мультифокальної хвороби Кастрелмана та первинної ефузійної лімфоми не встановлено (11).

## Запобігання зараженню/передачі ВГЛ-8

Шляхи передачі ВГЛ-8 залишаються невизначеними, але епідеміологічні та вірусологічні дані свідчать про те, що слина є джерелом інфекції і може бути важливим шляхом передачі. Безсимптомний інфекція ВГЛ-8 часто пов'язана з виділенням ВГЛ-8 зі слини та, інколи, з секрету статевих органів (4, 28, 56). За даними дослідження 50 інфікованих ВГЛ-8 ЧСЧ, проведеного у США, методом ПЛР ВГЛ-8 було виявлено у слині 39% учасників, зокрема у 35% – в день отримання зразків (4). Поширення ВГЛ-8 також відзначають серед населення Африки на південь від Сахари. Серед інфікованих ВГЛ-8 дорослих без СК в Уганді у 22% осіб ДНК ВГЛ-8 було виявлено у слині та у 3% – у статевих виділеннях; ВГЛ-8 також було виявлено у слині 68% робітників комерційного сексу в Кенії (57, 58). Враховуючи наведені дані, виділення вірусу може призвести до передачі ВГЛ-8 неінфікованим партнерам через контакт зі слиною або з генітальними виділеннями. В Уганді, де ВГЛ-8 є ендемічним, було зареєстровано передачу ВГЛ-8 через переливання крові (59); проте, за даними досліджень, проведених у США та Західній Європі, не було виявлено доказів передачі ВГЛ-8 через переливання крові (60, 61). Рекомендації щодо запобігання впливу ВГЛ-8 не визначено; доцільність проведення скринінгу для визначення серологічного статусу ВГЛ-8 або впровадження поведінкових обмежень для запобігання потенційному впливу не підтверджено та на сьогодні не рекомендовано.

## Профілактика захворювання

Всупереч даним, отриманим за результатами спостережень, які свідчать на користь анти-ВГЛ-8 терапії для запобігання розвитку СК, токсичність такої сучасної терапії перевищує її потенційні переваги (AIII). Оскільки до значних факторів ризику розвитку СК в осіб з позитивним ВІЛ-статусом відносять як низьку кількість клітин CD4 (62), так і неконтрольовану вірусемію (63) ранній початок АРТ, ймовірно, буде найефективнішим заходом профілактики СК (AII). Хоча епідеміологічні дані дещо суперечливі, не існує АРВП з чітко доведеною ефективністю у профілактиці СК (60–65). Тому не рекомендовано окреме призначення певних класів АРВП для профілактики СК або інших захворювань, пов'язаних з ВГЛ-8 (AII).

## Лікування

**СК.** Пацієнти з ураженням внутрішніх органів мають отримувати хіміотерапію у поєднанні з АРТ (AI), що, ймовірно, буде корисною допоміжною терапією в осіб з дисемінованою шкірною формою СК (BIII) (64–67). При застосуванні ліпосомального доксорубіцину і паклітакселу відзначено порівнянну частоту відповіді та подібні показники виживаності без прогресування захворювання, проте ліпосомальний доксорубіцин має нижчий рівень токсичності порівняно до паклітакселу, тому його призначенню зазвичай надають перевагу у терапії першого ряду (AI) (64). Паклітаксел має доведену ефективність при рецидивах після невдачі лікування з використанням ліпосомальним доксорубіцину (67). Важливо уникати одночасного застосування кортикостероїдів у пацієнтів з СК або призначати їх з обережністю під ретельним наглядом через ризик загострення небезпечних для життя захворювань, враховуючи зв'язок між використанням кортикостероїдів і розвитком СК (AIII) (68–70). СК, що виникає під час трансплантації органів, пов'язана із застосуванням кортикостероїдів та інших нецільових імунодепресантів, особливо у регіонах з високою серопревалентністю ВГЛ-8 (71). СК, пов'язану із трансплантацією, можна ефективно лікувати або запобігти її виникненню за допомогою призначення імуносупресивних схем із вмістом препаратів, які пригнічують мішень рапаміцину у ссавців (mTOR), наприклад, рапаміцину і сиролімусу (71–73).

Противірусні препарати ганцикловір, фоскарнет і цидофовір мають активність *in vitro* проти ВГЛ-8 (74, 75). Наявні дані свідчать про обмежену ефективність противірусних препаратів у лікуванні СК (ганцикловір і цидофовір) (76, 77) і гемофагоцитозу, пов'язаного з ВГЛ-8 (фоскарнет) (78, 79). Таким чином, противірусні препарати з активністю проти ВГЛ-8 не рекомендовано застосовувати для лікування СК (AII).

**Первинна ефузійна лімфома.** Пацієнтам з первинною ефузійною лімфомою слід призначати хіміотерапію у поєднанні з АРТ (**AIII**), хоча, враховуючи незначну поширеність цього захворювання, наявні лише обмежені дані проспективних обсерваційних досліджень або проспективних рандомізованих клінічних випробувань. За даними одного зведеного аналізу, при використанні комбінації циклофосфаміду, доксорубіцину, вінкристину та преднізолону (СНОР) у поєднанні з АРТ було відзначено певну користь, хоча й все ще обмежену, для лікування первинної ефузійної лімфоми, а при застосуванні комбінації інфузійного етопозиду, преднізону, вінкристину, циклофосфаміду та доксорубіцину (ЕРОСН) було отримано кращі показники виживаності порівняно до СНОР (**ВII**) (80, 81). Призначення ритуксимабу можна розглянути для лікування рідкісних CD20-позитивних випадків первинної ефузійної лімфоми (**СII**), а ЕРОСН з коригуванням дози може бути корисним для деяких пацієнтів (**СIII**) (82, 83). Протівірусні препарати, зокрема валганцикловір або зидовудин, також можна використовувати у допоміжній терапії, але наявні дані щодо цього підходу обмежені, а виникнення адитивної токсичності може знизити їхню корисність (**СIII**) (84–86).

**Мультифокальна хвороба Кацлемана.** Стандартизовані методи лікування мультифокальної хвороби Кацлемана не визначено, але було використано декілька схем лікування. Застосування в/в ганцикловіру або п/о валганцикловіру є варіантами лікування мультифокальної хвороби Кацлемана (**СII**). За даними одного звіту, після 3-тижневого курсу в/в введення ганцикловіру або п/о валганцикловіру двічі на добу було відзначено ремісію при мультифокальній хворобі Кацлемана (87), а після застосування комбінації валганцикловіру та зидовудину у високих дозах – тривалу клінічну ремісію (**СII**) (88). Ритуксимаб також став важливим допоміжним засобом при лікуванні мультифокальної хвороби Кацлемана (**СII**) (89, 90), хоча у третини пацієнтів, які отримують ритуксимаб, можливе подальше загострення або виявлення СК (91, 92). Для пацієнтів з мультифокальною хворобою Кацлемана і супутнім захворюванням на СК рекомендовано призначення як ритуксимабу, так і ліпосомального доксорубіцину (**ВII**) (45). Застосування терапевтичних моноклональних антитіл, націлених на ІЛ-6 або на рецептор ІЛ-6, також виявилось ефективним у деяких пацієнтів з мультифокальною хворобою Кацлемана, тому їх можна використовувати за певних клінічних умов (**ВII**) (93–95), але на сьогодні недостатньо доказів для рекомендації проведення моніторингу рівня ІЛ-6 у діагностичних або прогностичних цілях. Хоча кортикостероїди є потенційно ефективними у допоміжній терапії при мультифокальній хворобі Кацлемана, їх слід застосовувати з обережністю або уникати призначення, особливо у пацієнтів із супутньою СК через ризик загострення цього небезпечного для життя захворювання (**AIII**) (68–70).

Докладні рекомендації щодо лікування злоякісних новоутворень ВГЛ-8 (включаючи хіміотерапію та променеви терапію) виходять за межі цієї настанови. Лікування слід проводити із залученням досвідченого фахівця за відповідними настановами як для онкологів, так і для інфекціоністів (**AIII**).

Для мінімізації взаємодії лікарських засобів та виникнення додаткової токсичності необхідно ретельно підібрати АРТ і проводити одночасно з хіміотерапією злоякісних новоутворень ВГЛ-8.

#### *Особливості початку АРТ*

Ранній початок АРТ може запобігти виникненню випадків СК і первинної ефузійної лімфоми (74, 96). АРТ, яка пригнічує реплікацію ВІЛ, слід призначати всім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією і СК (**AII**), первинною ефузійною лімфомою (**AIII**) або мультифокальною хворобою Кацлемана (**AIII**), хоча обсяг доказових даних на підтримку використання конкретної схеми АРТ, яка була б кращою за інші, є обмеженим.

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

У пацієнтів, інфікованих ВГЛ-8, які починають АРТ, можливе виникнення запального СВІС.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

**СК.** Для СК-СВІС характерним є або перший прояв СК («викриття»), або парадоксальне прогресування наявної СК після початку АРТ, що може призводити до значного погіршення стану та летального наслідку (97). За даними досліджень, проведених у США та Європі, СК є найпоширенішою формою СВІС, яку виявляють у 6–34% пацієнтів із СК, інфікованих ВІЛ, що починають АРТ (98, 99). У регіонах Африки на південь від Сахари повідомляли про загострення СК, сумісні з СК-СВІС, у 18–61% дорослих, які розпочинали АРТ (100–102). До факторів ризику розвитку СК-СВІС відносять прогресуючу стадію СК (Т1), вірусне навантаження ВІЛ до лікування  $>5 \log_{10}$  копій/мл, ВГЛ-8, виявлений у плазмі крові до лікування, і початок тільки АРТ без одночасної хіміотерапії (97). Лікування СК-СВІС включає системну хіміотерапію та підтримуючі заходи. Для лікування СК-СВІС категорично не рекомендовано призначення стероїдів, оскільки кортикостероїдна терапія призводить до загострення наявної СК у людей з ВІЛ (АІІ) (70, 103).

**Мультифокальна хвороба Кастлемана.** У незначній кількості пацієнтів з ВІЛ-асоційованою мультифокальною хворобою Кастлемана спостерігали клінічну декомпенсацію після початку АРТ (104, 105).

**Первинна ефузійна лімфома.** Відсутні дані щодо частоти виникнення ускладнень первинної ефузійної лімфоми, пов'язаних із початком АРТ.

Загалом зрозуміло, що частоту виникнення та прогностичні фактори ВГЛ-8-асоційованого СВІС чітко не визначено, але пригнічення реплікації ВІЛ і відновлення імунної системи є ключовими компонентами терапії, тож не слід відкладати початок АРТ (АІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Досягнення вірусологічної супресії ВІЛ завдяки АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із СК може запобігти прогресуванню СК або утворенню нових вогнищ, а також, враховуючи, що СК є СНІД-індикаторним раковим захворюванням, призначення АРТ потребують усі пацієнти з активною СК (АІІ). Пригнічення реплікації ВІЛ рекомендовано також і при мультифокальній хворобі Кастлемана (АІІ), і при злоякісних лімфопроліферативних захворюваннях (АІІ).

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

За результатами серологічного скринінгу, рівень поширеності інфекції ВГЛ-8 у ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності варіює залежно від географічного розташування і становить: у Нью-Йорку – від 1,7% (у жінок, народжених в США) до 3,6% (у жінок, народжених на Гаїті), в інших 4 містах США – до 11,6% (106). Вагітність не впливає на частоту виявлення та показник кількості антитіл до ВГЛ-8 (107), хоча рівень ДНК ВГЛ-8 у периферичній крові може підвищуватись на пізніх термінах вагітності (108). Виявлення антитіл до ВГЛ-8 при серологічному дослідженні не впливає на результат вагітності. Плановий скринінг для виявлення ВГЛ-8 з використанням методу ПЛР або серологічного дослідження не показаний для ВІЛ-інфікованих пацієток (АІІ). Призначення противірусної терапії за наявності інфекції ВГЛ-8 під час вагітності **не рекомендовано** (АІІ). Враховуючи незначну поширеність СК, первинної ефузійної лімфоми і мультифокальної хвороби Кастлемана у жінок під час вагітності та потенційну токсичність препаратів, які використовують для лікування, у разі виявлення цих захворювань у період вагітності ведення таких випадків потребуватиме консультацій акушера, інфекціоніста та онколога. При легкій формі захворювання лікування може бути відкладено до пологів (109).

При моделюванні *in vitro* було отримано підтвердження того, що бета-хоріонічний гонадотропін людини індукує регресію пухлин СК, проте наявні клінічні дані щодо частоти та перебігу СК під час вагітності є суперечливими (110–113). Внутрішньоутробне інфікування плода ВГЛ-8 відбувається нечасто. Підтвердженням можливості вертикальної передачі протягом вагітності або під час пологів є виявлення випадків СК у дитини невдовзі після народження (114, 115), зростання ризику інфікування при більшому титрі антитіл у матері (та, гіпотетично, більшому вмісті ВГЛ-8 у матері) (116) і визначення ДНК однакового штаму ВГЛ-8 методом ПЛР у зразках, отриманих при пологах у серопозитивної матері та її дитини (117). За даними деяких досліджень, було відзначено підвищений рівень захворюваності ВІЛ-інфікованих дітей, народжених ВГЛ-8-серопозитивними матерями, у період перших 24 місяців життя порівняно до показників серед дітей, народжених ВГЛ-8-серонегативними матерями (114–116, 118–123), але у цих дослідженнях не було повністю враховано інші супутні фактори впливу на ВІЛ-інфікованих дітей. У ході більшості досліджень було встановлено значно вищий рівень ВГЛ-8-серопозитивності у дітей, народжених матерями з наявністю антитіл до ВГЛ-8, порівняно до дітей, народжених матерями, в яких не було виявлено антитіл до ВГЛ-8 (118–122).

### **Рекомендації з профілактики та лікування ВГЛ-8-асоційованих захворювань: СК, первинної ефузійної лімфоми та мультифокальної хвороби Кастлемана**

#### **Запобігання розвитку СК**

- Оскільки низький показник кількості клітин CD4 і неконтрольована вірусемія ВІЛ є значними факторами ризику розвитку СК, ранній початок АРТ, ймовірно, буде найефективнішим заходом профілактики СК (АІІ).

#### **СК низького–середнього ступеня тяжкості**

- Початок або оптимізація АРТ (АІІ).

#### **СК пізньої стадії**

- Хіміотерапія (призначається після консультації зі спеціалістом) + АРТ (вісцеральна форма СК (АІ) або дисемінована шкірна форма СК (ВІІ)).
- Ліпосомальний доксорубіцин є бажаним препаратом для хіміотерапії першого ряду (АІ).
- Слід уникати застосування кортикостероїдів у пацієнтів з СК, зокрема із СК-СВІС, через ризик загострення небезпечного для життя захворювання (АІІІ).
- Застосування протівірусних препаратів з активністю проти ВГЛ-8 для лікування СК не рекомендовано (АІІІ).

#### **Первинна ефузійна лімфома**

- Хіміотерапія (призначається після консультації зі спеціалістом) (АІІІ) + АРТ (АІІІ).
- Допоміжна терапія з використанням п/о валганцикловіру або в/в ганцикловіру (СІІІ).

#### **Мультифокальна хвороба Кастлемана**

Усі пацієнти з мультифокальною хворобою Кастлемана мають отримувати АРТ (АІІІ) у поєднанні з одним із наведених нижче методів лікування.

*Варіанти терапії (після проведення консультації зі спеціалістом та врахування статусу ВІЛ/ВГЛ-8, наявності органної недостатності і можливої резистентності)*

- В/в ганцикловір (або п/о валганцикловір) +/- зидовудин у високих дозах (СІІ).
- Ритуксимаб +/- преднізон (СІІ).
- Для пацієнтів з мультифокальною хворобою Кастлемана та супутньою СК: ритуксимаб + ліпосомальний доксорубіцин (ВІІ).



- Моноклональні антитіла, націлені на ІЛ-6 або рецептор ІЛ-6 (**ВІІ**).
- Кортикостероїди є потенційно ефективними у допоміжній терапії, але їх слід застосовувати з обережністю або уникати їх призначення, особливо у пацієнтів із супутньою СК (**АІІІ**).

#### **Інші рекомендації**

- У пацієнтів, що отримують ритуксимаб або кортикостероїди для лікування мультифокальної хвороби Кастанмана, можливе загострення або розвиток СК.

#### **Літературні джерела**

1. Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion*. 2003;43(9):1260–1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12919429>.
2. Hudnall SD, Chen T, Rady P, Tying S, Allison P. Human herpesvirus 8 seroprevalence and viral load in healthy adult blood donors. *Transfusion*. 2003;43(1):85–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519435>.
3. Dollard SC, Butler LM, Jones AM, et al. Substantial regional differences in human herpesvirus 8 seroprevalence in sub-Saharan Africa: insights on the origin of the «Kaposi's sarcoma belt». *Int J Cancer*. 2010;127(10):2395–2401. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143397>.
4. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1369–1377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070101>.
5. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, Kohn R, Flood J, Ganem D. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med*. 1996;2(8):918–924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8705863>.
6. Gao SJ, Kingsley L, Li M, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med*. 1996;2(8):925–928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8705864>.
7. 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(9):637–643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11228278>.
8. Renwick N, Dukers NH, Weverling GJ, et al. Risk factors for human herpesvirus 8 infection in a cohort of drug users in the Netherlands, 1985–1996. *J Infect Dis*. 2002;185(12):1808–1812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12085330>.
9. 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(4):233–241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8657239>.
10. 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(9031):858–861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8826812>.
11. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castlemann disease in HIV-infected patients. *Blood*. 2000;96(6):2069–2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979949>.

12. Beral V. The epidemiology of cancer in AIDS patients. *AIDS*. 1991;5 Suppl 2:S99–103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845066>.
13. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1204–1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12189223>.
14. Casper C. Defining a role for antiviral drugs in the treatment of persons with HHV-8 infection. *Herpes*. 2006;13(2):42–47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895654>.
15. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1063–1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194235>.
16. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis*. 1998;178(2):349–359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697714>.
17. Mocroft A, Youle M, Gazzard B, Morcinek J, Halai R, Phillips AN. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS*. 1996;10(10):1101–1105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874626>.
18. 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(6):1477–1480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648224>.
19. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):753–762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483021>.
20. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617273>.
21. North AB, South CD. *Cancer Incidence in Antarctica (2003–2007)*. In: Forman D, Bray F, Brewster DH, et al., eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
22. Casper C. The increasing burden of HIV-associated malignancies in resource-limited regions. *Annu Rev Med*. 2011;62:157–170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20868276>.
23. Mutyaba I, Phipps W, Krantz EM, et al. A Population-Level Evaluation of the Effect of Antiretroviral Therapy on Cancer Incidence in Kyadondo County, Uganda, 1999–2008. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):481–486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844696>.
24. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol*. 2005;129(1):3–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15801951>.
25. Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, Yarchoan R. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. *Semin Oncol*. 2015;42(2):223–246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25843728>.

26. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1352–1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17898112>.
27. Mani D, Neil N, Israel R, Aboulafia DM. A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm<sup>3</sup>. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2009;8(5):279–285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19721098>.
28. 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(1):30–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17152006>.
29. Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA.* 2002;287(10):1295–1300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886321>.
30. Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, et al. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med.* 2000;343(19):1378–1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070102>.
31. Nichols CM, Flaitz CM, Hicks MJ. Treating Kaposi's lesions in the HIV-infected patient. *J Am Dent Assoc.* 1993;124(11):78–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8227776>.
32. Reichart PA. Oral manifestations in HIV infection: fungal and bacterial infections, Kaposi's sarcoma. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192(3):165–169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684760>.
33. Rohrmus B, Thoma-Greber EM, Bogner JR, Rocken M. Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 2000;356(9248):2160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11191549>.
34. Gorsky M, Epstein JB. A case series of acquired immunodeficiency syndrome patients with initial neoplastic diagnoses of intraoral Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(5):612–617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077385>.
35. Phipps W, Ssewankambo F, Nguyen H, et al. Gender differences in clinical presentation and outcomes of epidemic Kaposi sarcoma in Uganda. *PLoS One.* 2010;5(11):e13936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103057>.
36. Imran TF, Al-Khateeb Z, Jung J, Peters S, Dever LL. Pulmonary Kaposi's sarcoma as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *IDCases.* 2014;1(4):78–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839780>.
37. Lee AJ, Brenner L, Mourad B, Monteiro C, Vega KJ, Munoz JC. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma: Case report and review of the literature. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015;6(3):89–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261737>.
38. Buchbinder A, Friedman-Kien AE. Clinical aspects of epidemic Kaposi's sarcoma. *Cancer Surv.* 1991;10:39–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1821322>.
39. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(5):281–292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062994>.

40. Sissolak G, Mayaud P. AIDS-related Kaposi's sarcoma: epidemiological, diagnostic, treatment and control aspects in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2005;10(10):981–992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185232>.
41. Patel S, Xiao P. Primary effusion lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(8):1152–1154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899073>.
42. Pielasinski U, Santonja C, Rodriguez-Pinilla SM, Requena L. Extracavitary primary effusion lymphoma presenting as a cutaneous tumor: a case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2014;41(9):745–753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917369>.
43. Courville EL, Sohani AR, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Harris NL, Ferry JA. Diverse clinicopathologic features in human herpesvirus 8-associated lymphomas lead to diagnostic problems. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(6):816–829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389336>.
44. Liao G, Cai J, Yue C, Qing X. Extracavitary/solid variant of primary effusion lymphoma presenting as a gastric mass. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(3):445–448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407759>.
45. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2014;124(24):3544–3552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331113>.
46. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*. 2014;21(4):266–278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310208>.
47. Anderson S, Sasson SC, Lee FJ, Cooper W, Larsen S, Garsia R. Episodic fevers and vasodilatory shock mimicking urosepsis in a patient with HIV-associated multicentric Castleman's Disease: a case report. *BMC Infect Dis*. 2016;16:53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831502>.
48. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):350–358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583924>.
49. Polizzotto MN, Uldrick TS, Hu D, Yarchoan R. Clinical Manifestations of Kaposi Sarcoma Herpesvirus Lytic Activation: Multicentric Castleman Disease (KSHV-MCD) and the KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome. *Front Microbiol*. 2012;3:73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403576>.
50. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):730–738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26658701>.
51. Patel RM, Goldblum JR, Hsi ED. Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. *Mod Pathol*. 2004;17(4):456–460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990970>.
52. Amerson E, Woodruff CM, Forrestel A, et al. Accuracy of Clinical Suspicion and Pathologic Diagnosis of Kaposi Sarcoma in East Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(3):295–301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452066>.
53. Pak F, Mwakigonja AR, Kokhaei P, et al. Kaposi's sarcoma herpesvirus load in biopsies of cutaneous and oral Kaposi's sarcoma lesions. *Eur J Cancer*. 2007;43(12):1877–1882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627810>.



54. Pak F, Pyakural P, Kokhaei P, et al. HHV-8/KSHV during the development of Kaposi's sarcoma: evaluation by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Cutan Pathol.* 2005;32(1):21–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660651>.
55. Morrison BJ, Labo N, Miley WJ, Whitby D. Serodiagnosis for tumor viruses. *Semin Oncol.* 2015;42(2):191–206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25843726>.
56. Casper C, Redman M, Huang ML, et al. HIV infection and human herpesvirus-8 oral shedding among men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(3):233–238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076237>.
57. Johnston C, Orem J, Okuku F, et al. Impact of HIV infection and Kaposi sarcoma on human herpesvirus-8 mucosal replication and dissemination in Uganda. *PLoS One.* 2009;4(1):e4222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156206>.
58. Phipps W, Saracino M, Selke S, et al. Oral HHV-8 replication among women in Mombasa, Kenya. *J Med Virol.* 2014;86(10):1759–1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692069>.
59. Hladik W, Dollard SC, Mermin J, et al. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1331–1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005950>.
60. Cannon MJ, Operskalski EA, Mosley JW, Radford K, Dollard SC. Lack of evidence for human herpesvirus-8 transmission via blood transfusion in a historical US cohort. *J Infect Dis.* 2009;199(11):1592–1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19385734>.
61. Schennach H, Schonitzer D, Wachter H, Fuchs D. Blood donations and viruses. *Lancet.* 1997;349(9061):1327–1328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142092>.
62. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(11):784–792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442214>.
63. Dubrow R, Qin L, Lin H, et al. Association of CD4+ T-cell count, HIV-1 RNA viral load, and antiretroviral therapy with Kaposi sarcoma risk among HIV-infected persons in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(4):382–390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394855>.
64. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer.* 2010;116(16):3969–3977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564162>.
65. Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist.* 2007;12(1):114–123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227906>.
66. Cheung TW, Remick SC, Azarnia N, Proper JA, Barrueco JR, Dezube BJ. AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clin Cancer Res.* 1999;5(11):3432–3437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589755>.
67. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer.* 2002;95(1):147–154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115328>.
68. Volkow PF, Cornejo P, Zinser JW, Ormsby CE, Reyes-Teran G. Life-threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2008;22(5):663–665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317012>.

69. Jinno S, Goshima C. Progression of Kaposi sarcoma associated with iatrogenic Cushing syndrome in a person with HIV/AIDS. *AIDS Read*. 2008;18(2):100–104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333287>.
70. Trattner A, Hodak E, David M, Sandbank M. The appearance of Kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer*. 1993;72(5):1779–1783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8348508>.
71. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):338–345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22316356>.
72. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009;87(2):157–163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155967>.
73. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004–2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083386>.
74. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2082–2086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9151779>.
75. Medveczky MM, Horvath E, Lund T, Medveczky PG. In vitro antiviral drug sensitivity of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *AIDS*. 1997;11(11):1327–1332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302441>.
76. Little RF, Merced-Galindez F, Staskus K, et al. A pilot study of cidofovir in patients with kaposi sarcoma. *J Infect Dis*. 2003;187(1):149–153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508160>.
77. Krown SE, Dittmer DP, Cesarman E. Pilot study of oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis*. 2011;203(8):1082–1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450998>.
78. 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(1):131–132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12134112>.
79. Low P, Neipel F, Rascu A, et al. Suppression of HHV-8 viremia by foscarnet in an HIV-infected patient with Kaposi's sarcoma and HHV-8 associated hemophagocytic syndrome. *Eur J Med Res*. 1998;3(10):461–464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753702>.
80. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4372–4380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994147>.
81. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2012;118(16):3977–3983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180164>.
82. Lim ST, Rubin N, Said J, Levine AM. Primary effusion lymphoma: successful treatment with highly active antiretroviral therapy and rituximab. *Ann Hematol*. 2005;84(8):551–552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800785>.

83. Jessamy K, Ojevwe FO, Doobay R, Naous R, Yu J, Lemke SM. Primary Effusion Lymphoma: Is Dose-Adjusted-EPOCH Worthwhile Therapy? *Case Rep Oncol*. 2016;9(1):273–279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27462227>.
84. Crum-Cianflone NF, Wallace MR, Looney D. Successful secondary prophylaxis for primary effusion lymphoma with human herpesvirus 8 therapy. *AIDS*. 2006;20(11):1567–1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847420>.
85. Pereira R, Carvalho J, Patricio C, Farinha P. Sustained complete remission of primary effusion lymphoma with adjunctive ganciclovir treatment in an HIV-positive patient. *BMJ Case Rep*. 2014;2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312890>.
86. Oksenhendler E, Clauvel JP, Jouveshomme S, Davi F, Mansour G. Complete remission of a primary effusion lymphoma with antiretroviral therapy. *Am J Hematol*. 1998;57(3):266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495391>.
87. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood*. 2004;103(5):1632–1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615380>.
88. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. *Blood*. 2011;117(26):6977–6986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487108>.
89. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2481–2486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555697>.
90. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood*. 2003;102(8):2786–2788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842986>.
91. Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3350–3356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664482>.
92. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):836–839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087054>.
93. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005;106(8):2627–2632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998837>.
94. Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H. Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. *J Hematol Oncol*. 2014;7:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438824>.
95. van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3701–3708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625121>.
96. From RP, Mehta MP, Pathak D. Serum potassium concentrations following succinylcholine in patients undergoing beta-adrenoceptor blocking therapy. *J Clin Anesth*. 1989;1(5):350–353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2576378>.



97. Letang E, Lewis JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013;27(10):1603–1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462220>.
98. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5224–5228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051964>.
99. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):424–433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095568>.
100. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(2):150–157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395672>.
101. Borok M, Fiorillo S, Gudza I, et al. Evaluation of plasma human herpesvirus 8 DNA as a marker of clinical outcomes during antiretroviral therapy for AIDS-related Kaposi sarcoma in Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):342–349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20572760>.
102. Letang E, Almeida JM, Miro JM, et al. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with kaposi sarcoma in mozambique: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(5):589–597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801945>.
103. Chabria S, Barakat L, Ogbuagu O. Steroid-exacerbated HIV-associated cutaneous Kaposi's sarcoma immune reconstitution inflammatory syndrome: «Where a good intention turns bad». *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):1026–1029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769754>.
104. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients: the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;35(7):880–882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228826>.
105. Achenbach C, Kitahata MM. Recurrence or worsening of AIDS-defining opportunistic Infection (OI) due to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) during initial HAART among a clinic-based population. Presented at: 48th ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; 2008; Washington, DC.
106. Goedert JJ, Kedes DH, Ganem D. Antibodies to human herpesvirus 8 in women and infants born in Haiti and the USA. *Lancet*. 1997;349(9062):1368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149705>.
107. Huang LM, Huang SY, Chen MY, et al. Geographical differences in human herpesvirus 8 seroepidemiology: a survey of 1,201 individuals in Asia. *J Med Virol*. 2000;60(3):290–293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630961>.
108. 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(11):3863–3871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943357>.
109. Adeyemo A, Wood C, Govind A. Kaposi's sarcoma in pregnancy after initiation of highly active antiretroviral therapy: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *Int J STD AIDS*. 2012;23(12):905–906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258835>.

110. Berger P, Dirnhofer S. Kaposi's sarcoma in pregnant women. *Nature*. 1995;377(6544):21–22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7659155>.
111. Lunardi-Iskandar Y, Bryant JL, Zeman RA, et al. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone. *Nature*. 1995;375(6526):64–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723844>.
112. Rabkin CS, Chibwe G, Muyunda K, Musaba E. Kaposi's sarcoma in pregnant women. *Nature*. 1995;377(6544):21; author reply 22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7659154>.
113. Schulz TF, Weiss RA. Kaposi's sarcoma. A finger on the culprit. *Nature*. 1995;373(6509):17–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7800029>.
114. Gutierrez-Ortega P, Hierro-Orozco S, Sanchez-Cisneros R, Montano LF. Kaposi's sarcoma in a 6-day-old infant with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 1989;125(3):432–433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2923454>.
115. McCarthy GA, Kampmann B, Novelli V, Miller RF, Mercey DE, Gibb D. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma. *Arch Dis Child*. 1996;74(5):455–457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669966>.
116. Sitas F, Newton R, Boshoff C. Increasing probability of mother-to-child transmission of HHV-8 with increasing maternal antibody titer for HHV-8. *N Engl J Med*. 1999;340(24):1923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375309>.
117. Mbulaiteye S, Marshall V, Bagni RK, et al. Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. *J Infect Dis*. 2006;193(9):1250–1257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16586362>.
118. Mantina H, Kankasa C, Klaskala W, et al. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Int J Cancer*. 2001;94(5):749–752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745472>.
119. 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(5):740–741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11267990>.
120. Gessain A, Mauclore P, van Beveren M, et al. Human herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, Central Africa. *Int J Cancer*. 1999;81(2):189–192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188717>.
121. Bourbouli D, Whitby D, Boshoff C, et al. Serologic evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection. *JAMA*. 1998;280(1):31–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9660357>.
122. Whitby D, Smith NA, Matthews S, et al. Human herpesvirus 8: seroepidemiology among women and detection in the genital tract of seropositive women. *J Infect Dis*. 1999;179(1):234–236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841845>.
123. Plancoulaine S, Abel L, van Beveren M, et al. Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet*. 2000;356(9235):1062–1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009141>.

## **Захворювання, збудником яких є вірус папіломи людини** (останні зміни внесено 18 серпня 2021 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### **Епідеміологічні характеристики**

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – головний етіологічний чинник ризику розвитку раку шийки матки (1, 2), четвертого за поширеністю типу раку у жінок в світі (3, 4). Майже в усіх жінок із раком шийки матки виявляють ВПЛ (5–7), переважно із онкогенними білками Е6 та Е7 (8–10), які, як вважається, є головними чинниками іморталізації епітеліальних клітин шийки матки (11). Часто спостерігають цервікальну ВПЛ-інфекцію, інфікування відбувається здебільшого статевим шляхом (12–16). Статевий акт із проникненням не є обов'язковою умовою інфікування ВПЛ (17), але є основним фактором ризику інфікування ВПЛ; частота інфікування ВПЛ є низькою у молодих жінок, які практикують статеві контакти без проникнення (17, 18). Переважна більшість випадків цервікальних ВПЛ-інфекцій минає або переходить у латентну, безсимптомну стадію, але у частини жінок інфекція зберігається (12, 19, 20). Наявність стійкої ВПЛ-інфекції з онкогенними маркерами є обов'язковою умовою ВПЛ-асоційованого цервікального канцерогенезу (1, 21, 22), хоча лише її наявності недостатньо для фінальної трансформації клітин (11). Принаймні 12 типів ВПЛ вважають онкогенними, а саме: ВПЛ 16-, 18-, 31-, 33-, 35-, 39-, 45-, 51-, 52-, 56-, 58- та 59-го типів (22–24). ВПЛ 68-го типу класифікують як «ймовірно онкогенний», ще декілька – як «можливо онкогенні». ВПЛ 16-го типу є збудником раку шийки матки приблизно у 50% випадків захворювання серед жінок загальної популяції, а ВПЛ 18-го типу – ще у 10–15%. Кожен з інших типів ВПЛ є збудником менш ніж 5% пухлин. ВПЛ 6- та 11-го типів спричиняють 90% випадків гострокінцевих кондилом та класифікуються як доброякісні (22–24).

У США та країнах Західної Європи у жінок з ВІЛ/СНІДом частота захворювання на рак шийки матки, вірогідно, більша, ніж у жінок загальної популяції (25–31); сучасні дані когортних досліджень свідчать про прямий взаємозв'язок між низькою кількістю клітин CD4 та ризиком захворювання на рак шийки матки (32–34). Дані, отримані у країнах Африки, є обмеженими і суперечливими (35), проте, за результатами одного проспективного дослідження, заснованого на даних реєстрів, ризик раку шийки матки (36, 37), а також анального раку, раку вульви та статевого члена, є вищим серед людей з ВІЛ/СНІДом (37). ВІЛ-інфекція і низька кількість клітин CD4 стійко та безперечно асоціюються з ВПЛ-інфекцією й передраковими ураженнями шийки матки, зокрема з інтраепітеліальною неоплазією шийки матки (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) легкого ступеня, та передвісником раку шийки матки – CIN 3-го ступеня (38–50).

Частота випадків ВПЛ-інфекції та CIN є вищою у ВІЛ-інфікованих підлітків, незалежно від вертикального чи горизонтального способу інфікування (39, 51, 52). За даними Brogly та співавторів, у 30% дівчат, інфікованих ВІЛ у перинатальному періоді, виявляють патологію (некласифіковані атипові клітини плоского епітелію [atypical squamous cells of uncertain significance, ASC-US] або злоякісні новоутворення) за результатами першого ПАП-тесту; також у цій групі часто спостерігають генітальні кондиломи, до досягнення 19-річного віку загальний показник становить 12%. Проте виявлено обмежену кількість даних щодо ефективності або результативності застосування вакцини проти ВПЛ у підлітків та дорослих осіб чоловічої або жіночої статі з ВІЛ (54). Нещодавно було отримано дані щодо ефективності застосування чотиривалентної вакцини проти ВПЛ qHPV у молодих ЧСЧ з ВІЛ для профілактики виникнення анальних плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (55).

До інших ВПЛ-асоційованих типів раку відносять рак епітелію заднього проходу і пухлини зовнішніх статевих органів (вагіни, пеніса), ротової порожнини та глотки (1, 23, 56–59). ВПЛ 16-го типу виявляють у більшості випадків ВПЛ-позитивних нецервікальних типів раку (1, 23, 56, 60, 61). Частота виникнення таких пухлин у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом також

є вірогідно вищою, ніж серед загальної популяції (24, 54, 55), а низька кількість клітин CD4 є фактором ризику раку епітеліальних клітин анального проходу (32, 65). Крім того, інтраепітеліальна неоплазія анального проходу (anal intraepithelial neoplasia, AIN) високого ступеня тяжкості є передвісником раку епітелію анального проходу у ВІЛ-позитивних дорослих та підлітків, і у цієї групи її відзначають частіше, ніж у ВІЛ-негативних осіб (66–68), як і кондиломи заднього проходу й статевих органів, а у жінок – інтраепітеліальну неоплазію зовнішніх статевих органів (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) та вагінальну інтраепітеліальну неоплазію (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN) (69–71). Серед загальної популяції США наявність ВПЛ також зумовлює приблизно 70% випадків раку ротової порожнини (oropharyngeal cancers, OPC) (72–73). ВПЛ 16-го типу зумовлює 84% випадків ВПЛ-асоційованих OPC, а типи ВПЛ, що входять до складу дев'ятивалентної вакцини проти ВПЛ, спричинюють приблизно 94% (74). Захворюваність на ВПЛ-асоційований OPC у 4–5 разів вища у чоловіків, ніж у жінок (75), і у 2–3 рази вища серед людей з ВІЛ (76–79). Крім того, високий ризик раку, пов'язаного з ВПЛ, у людей з ВІЛ зберігається навіть у старшому віці (>50 років). Це стосується пухлин шийки матки, анального проходу та ротоглотки, і потребує особливої уваги, враховуючи збільшення тривалості життя у людей з ВІЛ (80).

Після впровадження комбінованої АРТ частота ВПЛ-асоційованих випадків раку залишалася високою серед людей з ВІЛ порівняно до показників серед загальної популяції (64), хоча було відзначено зниження рівня захворюваності принаймні для деяких типів пухлин. У ході нещодавно проведеного дослідження на основі реєстру було відзначено статистично значущу тенденцію до зниження захворюваності на анальний рак порівняно до показників серед загальної популяції (64). Також спостерігали незначне зниження кількості випадків раку шийки матки та раку ротової порожнини/глотки (81). Виникнення інших ВПЛ-асоційованих пухлин зустрічається рідше, проте достовірні дані щодо тенденцій захворюваності обмежені. Втім, було виявлено, що ураження вульви низького ступеня тяжкості та гострокінцеві кондиломи зменшуються при застосуванні комбінованої АРТ (69); в кількох дослідженнях було виявлено зниження частоти виникнення випадків персистенції та прогресування ВПЛ і СІН при застосуванні комбінованої АРТ (82); в одному дослідженні аналізували тенденції розвитку захворюваності залежно від дотримання режиму лікування та ефективності комбінованої АРТ (за результатами визначення рівня РНК ВІЛ) (83).

Скринінг на рак шийки матки та лікування передракових станів є великим тягарем, з яким стикаються жінки із ВІЛ. Отримання позитивних результатів скринінгових тестів на ВПЛ у жінок з ВІЛ відзначають у декілька разів частіше, ніж серед загальної популяції; від 25% до 35% жінок з ВІЛ отримують результати ПАП-тесту (ASC-US+) поза межами норми під час кожного клінічного візиту (84), що призводить до частішої кольпоскопії та біопсії. Крім того, за результатами більшості кольпоскопій і біопсій виявляють незначні ураження, а не клінічно значущі захворювання (наприклад, передраковий стан, рак). Таким чином, для зменшення навантаження від проведення непотрібної кольпоскопії та біопсії при ВПЛ шляхом підвищення специфічності та позитивної прогностичної цінності методів скринінгу раку шийки матки має велике значення, особливо тому, що покоління жінок з ВІЛ старше за вік, у якому можна проводити вакцинацію проти ВПЛ.

Щодо анального раку, головним невирішеним питанням залишається доцільність проведення скринінгу. Ризик анального раку сильно відрізняється між ЧСЧ з ВІЛ та ЧСЧ без СНІДу, а також між ЧСЧ з ВІЛ і жінками з ВІЛ або чоловіками, які не мають сексуальних контактів з чоловіками (85–86). Наприклад, за даними нещодавно проведеного дослідження, заснованого на даних реєстру ВІЛ/СНІДу та реєстру раку, за період у 5 років ризик анального раку становив 0,33 і 0,52% у ЧСЧ без СНІДу та зі СНІДом відповідно, тоді

як результати для чоловіків, які не мають сексуальних контактів з чоловіками, становили 0,04 і 0,10% відповідно, а для жінок – 0,08 і 0,20% відповідно. Для порівняння, на рак прямої кишки і рак молочної залози (два види раку, на які проводять скринінг) сукупна захворюваність протягом п'яти років становить 0,27 і 0,89% (30). Проте анальний рак може мати вищі показники смертності. Дослідження в цьому напрямку ще тривають.

Аногенітальні кондиломи також є актуальним ВПЛ-асоційованим захворюванням у людей з ВІЛ. Ці ураження дуже поширені та частіше залишаються персистентними у людей з ВІЛ, ніж серед загальної популяції. Близько 80–90% випадків захворювання на аногенітальні кондиломи зумовлені наявністю неонкогенних типів ВПЛ – 6- або 11-го (87). У США з 2003 по 2006 роки захворюваність на аногенітальні кондиломи становила 4,0–5,2 випадки на 1000 людино-років у жінок (віком 20–24 роки) і 3,0–3,6 випадки на 1000 людино-років у чоловіків (віком 25–29 років) (88). За даними бази [NHANES](#), орієнтовна поширеність захворюваності на аногенітальні кондиломи становить 2,9% серед чоловіків віком від 18 до 59 років, ще 2,2% чоловіків повідомили про наявність аногенітальних кондилом в анамнезі (89), причому в декілька разів більше випадків відзначено серед людей з ВІЛ (69, 89). Наявність ВПЛ 6- і 11-го типів також були пов'язані з бородавками на кон'юнктиві, у носі, роті та гортані.

Дані щодо результатів після лікування ВПЛ-асоційованого раку у людей з ВІЛ обмежені та потребують відповідної інтерпретації. Повідомляли, що показники виживаності після лікування анального раку та раку ротоглотки були подібними у людей з ВІЛ та осіб загальної популяції, тоді як показники виживаності після лікування раку шийки матки були гіршими серед жінок з ВІЛ (90–91). Результати іншого дослідження свідчать, що хоча відповідь на початкову терапію інвазивного раку шийки матки (наприклад, променева терапія) була подібною у жінок з ВІЛ та інших пацієнток, наявність ВІЛ була пов'язана з високим ризиком рецидиву (вищий коефіцієнт ризику і вищі показники смертності через рак шийки матки) (92). За даними дослідження AIDS Malignancy Consortium з лікування раку шийки матки, яке проводили серед жінок з ВІЛ, що отримували АРТ, в Африці на південь від Сахари, після проведеної терапії цисплатином і променевої терапії загальні показники виживаності протягом одного року серед жінок з високим ризиком прогресування раку були аналогічним до результатів, отриманих у дослідженнях серед неінфікованих ВІЛ жінок із меншими за розміром пухлинами (93).

### **Клінічні прояви**

Головними клінічними проявами ВПЛ-інфекції слизових оболонок є генітальні, анальні та оральні кондиломи, CIN, VIN, VAIN, AIN, аногенітальний плоскоклітинний рак, цервікальні аденокарциноми. ВПЛ є збудником декількох типів раку ротоглотки (94). Кондиломи ротової порожнини, генітальні та анальні кондиломи (гострокінцеві кондиломи) зазвичай є пласкими, папульозними або педункулярними утвореннями на слизових оболонках або епітелії. Можливі утворення розміром від кількох міліметрів до 1–2 см. Більшість кондилом мають безсимптомний перебіг, але в окремих випадках можливий свербіж або наявність певного дискомфорту. За наявності прогресуючої імуносупресії відзначають збільшення уражень, що може призвести до диспареунії або дисхезії. Ураження будь-якого розміру можуть спричинювати косметичні проблеми.

Інтраепітеліальні неоплазії (CIN, VIN, VAIN і AIN) часто мають безсимптомний перебіг, але можуть супроводжуватись кровотечею або свербіжем. Супутні види раку також можуть мати безсимптомний перебіг або супроводжуватись кровотечею, болем, неприємним запахом, видимою або пальпованою пухлиною.

Так само і плоскоклітинний рак, на зазначених ділянках може бути безсимптомним чи проявлятися кровотечею, болем або виявлятися при огляді/пальпації.

## **Діагностика**

### ***Бородавки/кондиломи***

Діагноз кондилом статевих органів та ротової порожнини ґрунтується на даних візуального огляду і може бути підтверджений результатами біопсії, хоча проведення біопсії потрібне лише у випадках, коли діагноз є неточним, відсутня відповідь на стандартну терапію або наявні пігментовані, тверді, фіксовані, кровоточиві або виразкові кондиломи. Відсутні підтвердження доцільності проведення тестування на ВПЛ для встановлення діагнозу або призначення лікування за наявності видимих кондилом статевих органів або ротової порожнини у людей з ВІЛ (95).

### ***Неоплазія шийки матки***

Однакові методи цитологічного (ПАП-тест) та кольпоскопічного дослідження з біопсією застосовують для виявлення CIN у ВІЛ-негативних та ВІЛ-позитивних пацієнтів (*див.* підрозділ «Профілактика захворювання»). Необхідним є проведення ретельного обстеження статевих органів і заднього проходу для виявлення видимих кондилом, інтаепітеліальної неоплазії або інвазивного раку. В межах регулярного обстеження слід проводити вагінальну та ректальну пальпацію, дослідження зони навколо зовнішніх статевих органів та заднього проходу для виявлення пухлин.

### ***Анальна та вульварна/вагінальна неоплазія***

Методом виявлення AIN, VAIN і VIN є візуальний огляд, що включає аноскопію з високою роздільною здатністю, кольпоскопію та біопсію, за необхідності. У складі звичайного обстеження слід проводити пальпацію анального каналу для виявлення утворень (96).

### ***Рекомендації щодо скринінгу раку шийки матки***

Нещодавно було опубліковано результати дослідження щодо захворювання на рак у людей з ВІЛ/СНІДом, яке проводили у 2002–2016 роках. Дослідженням було охоплено популяцію 164 084 жінок, які живуть з ВІЛ (64% чорношкірих, 21,8% латиноамериканок, 12,7% білих та 1,1% іншої раси). Спостерігали виникнення 552 випадків інвазивного раку шийки матки (ІСС) з частотою 47,7 на 100 000. За віковими групами найвищий рівень захворюваності спостерігали серед осіб віком 40–44 роки і 35–39 років (з частотою 66,1 та 64,5 на 100 000 відповідно). Не було виявлено випадків раку шийки матки серед жінок віком <25 років. Порівняно до загальної популяції, рівень захворюваності на рак шийки матки був значно вищим – загалом у 3–4 рази. Оскільки рівень абсолютної захворюваності на рак шийки матки надзвичайно низький серед жінок віком до 25 років, рекомендовано починати скринінг на рак шийки матки у віці 21 року. Обґрунтуванням для початку скринінгу у віці 21 року є забезпечення вікна у 3–5 років до досягнення віку у 25 років, коли ризик розвитку раку шийки матки у жінок з ВІЛ перевищує такий ризик у жінок загальної популяції (97).

Наявні методи тестування забезпечують виявлення у клінічних зразках до 14 онкогенних типів ВПЛ і вони є чутливими для виявлення раку шийки матки на ранніх стадіях. Тестування на ВПЛ завжди проводять лише для онкогенних типів ВПЛ; тестування на неонкогенний ВПЛ не має жодної користі.

В обсерваційних епідеміологічних «проміжних дослідженнях» серед людей з ВІЛ було отримано важливу інформацію для прийняття рішень щодо розробки рекомендацій зі скринінгу раку шийки матки, які були підтверджені у великих клінічних дослідженнях серед загальної популяції. Сюди увійшли дослідження, в яких підтримували включення тестування на ВПЛ шийки матки для визначення направлення на кольпоскопію порівняно до проведення повторного тестування через один рік або під час планового обстеження. Наприклад, незважаючи на дуже високу поширеність ВПЛ у жінок, які живуть з ВІЛ, отримання результатів цитології у межах норми з негативним результатом одночасного тестування на ВПЛ мало значну негативну прогностичну цінність із низькою 3–5-річною

частою отримання результату CIN2+ незалежно від кількості клітин CD4 (98, 99). І навпаки, ризик передракового стану був високим у жінок з позитивним результатом на онкогенний ВПЛ, незважаючи на результати ПаП-тесту у межах норми, і в декілька разів вищим, якщо було виявлено ВПЛ 16-го типу (100). У додаткових дослідженнях було виявлено, що тестування на онкогенний ВПЛ має високу чутливість і негативну прогностичну цінність при оцінюванні сумнівних результатів ПаП-тесту (101).

Можливі результати ПаП-тесту включають наступні стани:

- у межах норми (негативний на внутрішньо епітеліальні ураження або злоякісність);
- LSIL (низькодиференційоване плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження) або CIN1 (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1-го ступеня);
- HSIL (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження важкого ступеня) або CIN 2-го, 3-го ступеня (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2-, 3-го ступеня);
- ASC-US (некласифіковані атипові клітини плаского епітелію);
- ASC-H (атипові клітини плаского епітелію, не можна виключити ураження високого ступеня);
- AGC (атипові залозисті клітини).

#### *Жінки з ВІЛ-інфекцією віком до 30 років*

ПаП-тест є основним методом скринінгу раку шийки матки для жінок з ВІЛ віком <30 років. Жінки віком 21–29 років мають пройти ПаП-тест під час первинної діагностики ВІЛ.

Повторне проведення ПаП-тесту необхідне через 12 місяців за умови отримання результату в межах норми при первинному тестуванні молоді, нещодавно діагностованої жінки з ВІЛ (**ВІ**). Якщо результати трьох послідовних ПаП-тестів у межах норми, подальші тестування слід проводити кожні 3 роки (**ВІ**). Одночасне тестування (ПаП-тест і тест на ВПЛ) не рекомендовано для жінок з ВІЛ <30 років.

#### Патологічні результати ПаП-тесту

Рекомендовано проведення кольпоскопії для ВПЛ-позитивних з результатом ASC-US (**АІ**). Якщо контрольне тестування на ВПЛ за результатами ASC-US не проводили, рекомендовано проведення повторної цитології через 6–12 місяців (**АІ**). При підтвердженні результатами повторної цитології наявності ASC-US рекомендовано направлення на кольпоскопію (**АІ**).

При виявленні LSIL або отриманні гіршого результату (включаючи ASC-H, AGC і HSIL) рекомендовано направлення на кольпоскопію.

#### Висновок

Через відносно високий рівень поширеності ВПЛ серед жінок віком до 30 років проведення одночасного тестування на ВПЛ у цій віковій категорії не рекомендовано.

#### *Жінки з ВІЛ-інфекцією віком старше 30 років*

Періодичний скринінг на рак шийки матки у жінок з ВІЛ слід проводити протягом усього життя (а не припиняти, як у загальній популяції, у віці 65 років). Для скринінгу прийнятним є використання окремо ПаП-тесту або ПаП-тесту і ВПЛ-тесту.

При використанні для скринінгу лише ПаП-тесту жінки з ВІЛ мають проходити тестування під час встановлення діагнозу ВІЛ, а потім – кожні 12 місяців (**ВІ**). При отриманні трьох послідовних результатів ПаП-тесту у межах норми повторні тестування слід проводити кожні 3 роки (**ВІ**).



За можливості одночасного проведення Пап-тесту і тесту на ВПЛ, спільне тестування можна призначати під час встановлення діагнозу або у віці 30 років (**ВІ**). Жінки з негативним результатом одночасного тестування (тобто ПАП-тест у межах норми і негативний результат тесту на ВПЛ) можуть пройти наступний скринінг на рак шийки матки через 3 роки.

Жінки з результатом ПАП-тесту у межах норми, але позитивним результатом тесту на ВПЛ, мають пройти повторне одночасне тестування через один рік (якщо при генотипуванні на ВПЛ не виявлено 16- або 16/18-й типи). Якщо через рік результат одночасного тестування показав відхилення від норми (тобто відхилення цитології або позитивний результат на ВПЛ), рекомендовано направлення на кольпоскопію.

Якщо у початкових результатах тестування на ВПЛ виявлено 16- або 16/18-й типи, рекомендовано направлення на кольпоскопію. Якщо отримано позитивний результат тесту на ВПЛ, але за результатами специфічного генотипування отримано негативний результат щодо наявності ВПЛ 16- або 16/18-го типів, рекомендовано повторне проведення одночасного тестування через один рік. Якщо через рік результат одночасного тестування показав відхиленням від норми (тобто відхилення у цитології або отримання позитивного результату тесту на ВПЛ), рекомендовано направлення на кольпоскопію.

#### Патологічні результати ПАП-тесту

При виявленні ASC-US за результатами ПАП-тесту та отриманні негативних результатів контрольного тестування на ВПЛ необхідно повторити ПАП-тест через 6–12 місяців або провести одночасне тестування через 12 місяців. При виявленні ASC-US або отриманні гіршого результату при повторній цитології, рекомендовано направлення на кольпоскопію (**АІ**).

При виявленні ASC-US за результатами ПАП-тесту та отриманні позитивних результатів контрольного тестування на ВПЛ рекомендовано направлення на кольпоскопію. За неможливості проведення тесту на ВПЛ, рекомендовано проведення повторної цитології через 6–12 місяців (**АІ**). При виявленні ASC-US або отриманні гіршого результату при повторній цитології, рекомендовано направлення на кольпоскопію (**АІ**).

При виявленні LSIL або гіршого результату (включаючи ASC-H, AGC і HSIL) рекомендовано направлення на кольпоскопію (незалежно від результату ВПЛ).

#### Висновок

Американське онкологічне товариство та Профілактична служба США рекомендують дозволити використання одночасного тестування на ВПЛ із цитологією. Негативний результат тесту на ВПЛ свідчить про тривалий низький ризик розвитку раку. Впровадження одночасного тестування (цитологія/тест на ВПЛ) може дозволити подовжити інтервал скринінгу на рак шийки матки у жінок з ВІЛ віком старше 29 років з результатами цитології шийки матки у межах норми та негативним результатом ВПЛ-тестування.

Жінкам з ВІЛ старше 65 років рекомендовано продовжувати періодичні обстеження на рак шийки матки, оскільки вони мають вищий ризик розвитку цього захворювання. Проте клініцисти мають враховувати й інші фактори, наприклад, як тривалість життя пацієнтки впливає на ризик розвитку раку шийки матки.

#### Запобігання зараженню ВПЛ

##### *ВПЛ-вакцина*

Існує три схвалені FDA вакцини проти ВПЛ: двовалентна, чотиривалентна та дев'ятивалентна. У США використовують дев'ятивалентну вакцину (вірусоподібні частинки ВПЛ 6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- і 58-го типів). Цю вакцину схвалено FDA для профілактики генітальних кондилом, вагінального, вульварного, анального видів раку, а також раку ротоглотки та інших видів раку голови та шиї (102). Ефективність цієї вакцини підтверджено даними рандомізованих клінічних досліджень; хоча ці дослідження не проводили серед людей з ВІЛ (103–105, 106–109).

Попри відсутність даних щодо ефективності застосування дев'ятивалентної вакцини проти ВПЛ у чоловіків з ВІЛ, у ході клінічних випробувань було встановлено безпечність використання вакцини у молодих чоловіків віком від 16 до 26 років; було виявлено такий саме рівень антитіл, як і у вакцинованих від ВПЛ молодих жінок без ВІЛ віком від 16 до 26 років (110, 111).

Хоча жодних клінічних випробувань для визначення ефективності вакцини проти ВПЛ у профілактиці раку ротоглотки не проводили, існують деякі докази того, що поширеність перорального типу ВПЛ-інфекції знижується завдяки вакцинації (112, 113). У ході одного проспективного випробування чотиривалентної вакцини проти ВПЛ у людей з ВІЛ віком старше 27 років було виявлено її ефективність для профілактики пероральної ВПЛ-інфекції (114).

Консультативним комітетом з питань вакцинації (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) CDC рекомендовано проведення планової вакцинації дев'ятивалентною вакциною проти ВПЛ. Цільовий вік для щеплення – від 11 до 12 років (AIII). Проведення вакцинації рекомендовано до 26 років, але ефективність вакцини знижується, якщо щеплення зробити після початку статевого життя (BII). Вакцинацію можна починати з 9 років. Також вакцинація рекомендована всім особам віком від 13 до 26 років, які не отримали щеплення (115–117), та деяким дорослим віком від 27 до 45 років, які не були вакциновані належним чином.

При використанні дев'ятивалентної вакцини слід проводити турову вакцинацію, що складається з трьох внутрішньом'язових ін'єкцій протягом 6-місячного періоду. Другу дозу слід вводити через 1–2 місяці після першої дози, а третю – через 6 місяців після першої дози (115, 116). Хоча Консультативним комітетом з питань вакцинації рекомендовано схему із двох доз для підлітків, які починають вакцинацію у віці від 9 до 14 років (118), жінкам і чоловікам з ВІЛ або наявністю інших станів, які супроводжуються пригніченням імунітету, рекомендовано призначення трьох доз вакцини проти ВПЛ (0, 1–2 та 6 місяців), оскільки їх імунна реакція на вакцинацію може бути ослабленою.

В одному рандомізованому подвійному сліпому клінічному випробуванні оцінювали ефективність чотиривалентної вакцини проти ВПЛ у людей з ВІЛ віком старше 27 років (114). У ході випробування не було виявлено ефективності для профілактики анальних випадків ВПЛ-інфекції у популяції з високим рівнем поширеності ВПЛ. Результати цього випробування та декількох інших досліджень підтвердили безпечність застосування та імуногенність вакцин проти ВПЛ (119, 120) у популяції людей, які живуть з ВІЛ (121). У деяких дослідженнях було продемонстровано нижчий рівень антитіл у людей, які живуть з ВІЛ, порівняно до показників в осіб без ВІЛ-інфекції; проте клінічне значення цього спостереження невідоме (122–124). Дослідження показали, що вакцинація проти ВПЛ зумовлює анамнестичну відповідь (імунну пам'ять) у дітей і дорослих з ВІЛ (120, 125, 104). Більш значну імунну відповідь виявляють в осіб з вищим показником кількості клітин CD4 і нижчим рівнем вірусного навантаження ВІЛ (121, 126).

У нещодавньому проспективному обсерваційному когортному дослідженні серед молодих дівчат, які отримали чотиривалентну ВПЛ-вакцину, було відзначено несподівано високі показники патологічної цитології шийки матки у 33 з 56 перинатально-інфікованих молодих людей і лише в 1 із 7 перинатально неінфікованих молодих людей, які зазнали перинатального контакту, що призвело до показників захворюваності 15 (від 10,9 до 29,6) і 2,9 (від 0,4 до 22,3) відповідно. Здебільшого було виявлено плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня тяжкості, тоді як генотипи, пов'язані з отриманими результатами цитології поза межами норми, були невідомими (127).

Пацієнтам, які завершили турову вакцинацію рекомбінантними двовалентними або чотиривалентними вакцинами, більшість експертів рекомендують провести додаткову повну (три дози) вакцинацію рекомбінантною дев'ятивалентною вакциною, але відсутні дані для визначення, кому це може бути корисним або наскільки це економічно ефективний підхід (СІІ). Додаткові п'ять типів ВПЛ високого ризику, що охоплюються дев'ятивалентною вакциною, були виявлені у 4,2–18,3% випадків ВПЛ-асоційованого аногенітального раку в американських чоловіків і жінок залежно від локалізації захворювання (74).

Вакцинація проти ВПЛ рекомендована ВІЛ-інфікованим дівчатам і хлопцям віком від 13 до 26 років (АІІ) для запобігання первинному інфікуванню ВПЛ із оптимальним терміном проведення до початку статевого життя. Оскільки деякі люди, які живуть з ВІЛ, мали багато сексуальних партнерів до вакцинації, щеплення проти ВПЛ може бути менш корисним для цих пацієнтів, ніж для осіб з невеликою кількістю сексуальних партнерів або взагалі за відсутності статевої активності. Враховуючи, що вакцинація проти ВПЛ є безпечною та імуногенною, а також через її потенційну користь у запобіганні виникненню ВПЛ-асоційованих захворювань і раку, щеплення проти ВПЛ рекомендовано проводити у чоловіків та жінок з ВІЛ у віці від 13 до 26 років (АІІ). Поточні дані не підтверджують доцільність планової вакцинації у людей, які живуть з ВІЛ, віком старше 26 років. Втім, хоча більшості людей з ВІЛ віком 27–45 років вакцинація не принесе користі, у деяких ситуаціях припускають можливість проведення щеплення (наприклад, у людей з ВІЛ, що зазнають мінімального впливу ВПЛ). У цих ситуаціях рекомендовано спільне прийняття рішення лікарем і пацієнтом. Користь вакцинації проти ВПЛ у цьому віковому діапазоні з позицій громадського здоров'я є мінімальною.

Жінки з ВІЛ, які пройшли вакцинацію, також мають проходити регулярний скринінг на рак шийки матки, оскільки вакцина не запобігає інфікуванню всіма типами ВПЛ, які можуть призвести до передракового стану шийки матки, а також через ризик меншої ефективності вакцини у жінок з ВІЛ, ніж у жінок без ВІЛ-інфекції.

### *Використання презервативів*

Використання чоловіками латексних презервативів наполегливо рекомендовано для запобігання передачі або інфікуванню ВПЛ, а також запобігання ВІЛ та іншим інфекціям, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (АІІ). Латексні презервативи забезпечують достатній бар'єр для запобігання проникненню часток розміру ВПЛ. Регулярне та належне застосування латексних презервативів забезпечує 70% зниження частоти передачі інфекцій у жінок, збудниками яких є онкогенні ВПЛ (18). Також, за даними нещодавно проведеного перехресного дослідження, регулярне використання презервативів гетеросексуальними чоловіками пов'язано із зниженням на 50% ризику набуття ВПЛ-інфекцій пеніса. Згідно із даними метааналізу, використання презервативів асоціюється із зниженням ризику генітальних кондилом, а у жінок – із зниженням частоти виникнення СІН (128). У ході рандомізованого клінічного дослідження результатів використання презервативів гетеросексуальними парами було виявлено значно нижчий рівень захворюваності на СІН та інфікуванню ВПЛ у жінок з групи використання презервативів, а також уражень пеніса у їхніх партнерів. В окремих дослідженнях також встановлено, що використання презервативів асоціюється із нижчою частотою виявлення ВПЛ.

Використання презервативів забезпечує зниження ризику інфікуванню майже усіма ІПСШ (зокрема ВІЛ) при статевих контактах між чоловіком та жінкою або одностатевих контактах чоловіків. При неможливості застосування чоловічих презервативів слід користуватись жіночими презервативами (наприклад, FC1 або FC2 Female Condom®) при гетеросексуальному вагінальному статевому акті, а також при гетеросексуальному (АІІ) або одностатевому анальному контакті (ВІІІ). Дані щодо використання жіночих презервативів FC1 та FC2 свідчать про те, що ці засоби забезпечують захист від ІПСШ.

### *Обрізання крайньої плоти у чоловіків*

Збільшується кількість повідомлень, що обрізання крайньої плоти забезпечує зниження частоти інфекцій пеніса, збудниками яких є онкогенні ВПЛ; висновки ґрунтуються на даних рандомізованих клінічних досліджень (129–132). Дані обсерваційних дослідження серед загальної популяції також свідчать про зниження ризику раку пеніса та раку шийки матки у партнерок чоловіків із обрізаною крайньою плоттю. Було отримано обмежену кількість даних щодо ВІЛ-позитивних чоловіків, в яких обрізання забезпечує певний захист, проте ефективність цього заходу у захисті від ВПЛ-інфекції в них є нижчою, ніж у ВІЛ-негативних осіб. У жодному клінічному дослідженні не було визначено, чи знижує обрізання у ВІЛ-позитивних чоловіків ризик виникнення в них або їхніх сексуальних партнерів генітального чи анального ВПЛ-асоційованого раку, передракового захворювання (як-от AIN) або інфікування слизових оболонок заднього проходу чи ротової порожнини онкогенними типами ВПЛ. Кількість доказових даних є недостатньою для визначення рекомендації щодо обрізання крайньої плоти дорослим чоловікам для зниження ризику інфікування онкогенними типами ВПЛ у ВІЛ-інфікованих чоловіків або їхніх сексуальних партнерів.

### **Профілактика захворювання**

#### *Профілактика вагінального раку та вульви*

Після гістеректомії через наявність доброякісного захворювання проведення планового скринінгу на рак піхви у жінок з серопозитивним ВІЛ-статусом не рекомендовано (AIII). Проте жінки, які мають в анамнезі високодиференційовану CIN, аденокарциному *in situ* або інвазивний рак шийки матки, належать до групи підвищеного ризику і мають проходити щорічний ПАП-тест (BIII). За відсутності даних щодо проведеної гістеректомії через наявність доброякісного ураження продовжують періодичний скринінг, оскільки дослідження показали, що у жінок з ВІЛ та інтактною шийкою матки CIN є найпоширенішим показанням до гістеректомії. Результати ПАП-тесту у жінок, які живуть з ВІЛ, частіше бувають поза межами норми, ніж у жінок без ВІЛ (133). За даними іншого дослідження, проведеного Smeltzer та співавторами серед жінок з ВІЛ і наявністю гістеректомії в анамнезі за відсутності попередніх сумнівних результатів ПАП-тесту, серед жінок, які пройшли вагінальну біопсію, у 29% було виявлено VAIN 2- або 3-го ступеня. Проте дослідження було ретроспективним, а його дані були обмеженими через невеликий обсяг вибірки. Для пацієток із сумнівними результатами ПАП-тесту без видимої вагінальної патології за результатами кольпоскопії рекомендовано застосування забарвлення слизової оболонки піхви розчином Люголя (AIII). Вагінальна кольпоскопія також показана при наявності супутніх уражень шийки матки та вульви.

Методи скринінгу для виявлення раку зовнішніх статевих органів відсутні. Однак у разі виявлення уражень (за результатами обстеження/пальпації), які дають підставу підозрювати VIN або рак, рекомендовано проведення біопсії або направлення до спеціалізованого центру.

#### *Профілактика анального раку*

За даними аналізу економічної ефективності, скринінг ВІЛ-позитивних пацієнтів для виявлення анальних уражень методом цитологічного дослідження мазків із заднього проходу та лікування передракових уражень для зниження ризику анального раку може надати клінічну користь, порівнянну із заходами профілактики інших ОІ. Ураження при AIN за багатьма ознаками подібні до таких при CIN, але можуть бути розбіжності в анамнезі, оптимальних методах скринінгу та лікування для профілактики раку. На сьогодні не визначено національні рекомендації щодо проведення регулярного скринінгу для виявлення анального раку. Однак окремі спеціалісти рекомендують проведення скринінгу з цитологічним дослідженням мазків із заднього проходу або аноскопію з високою роздільною здатністю у ВІЛ-позитивних чоловіків і жінок (CIII).

Доцільним є проведення щорічного обстеження за допомогою пальпації заднього проходу для виявлення пухлин, які можуть свідчити про наявність анального раку (ВПІ). Слід звернути увагу на наявність таких симптомів як аноректальна кровотеча, аноректальний біль та пальпаторне виявлення аноректальних утворень або вузликів (СІІ). Скринінг анального раку за допомогою анальної цитології не слід проводити без наявності направлення на аноскопію з високою роздільною здатністю. Якщо результати цитологічного дослідження мазків із заднього проходу свідчать про наявність уражень (ASC-US, ASC-H, LSIL або HSIL), тоді слід провести анаскопію з високою роздільною здатністю (ВПІ). Якщо виявлено видимі ураження, необхідно провести біопсію для визначення рівня гістологічних змін та виключення інвазивного раку (ВПІ).

#### *Профілактика раку ротоглотки*

Хоча серологія та виявлення ДНК ВПЛ можуть бути корисними для скринінгу осіб з високим ризиком розвитку раку ротоглотки, на сьогодні не існує належних методів визначення локалізації ВПЛ-асоційованого передракового стану чи раку ротоглотки для подальшого проведення прицільної біопсії або лікування. Слід також зазначити, що у людей з ВІЛ також існує підвищений ризик виникнення раку ротової порожнини, не пов'язаного з ВПЛ (76), і в деяких випадках можуть бути діагностовані потенційно злоякісні захворювання порожнини рота, хоча ефективність такого підходу не було підтверджено результатами рандомізованих клінічних досліджень (134).

#### **Лікування**

##### ***Лікування генітальних кондилом та кондилом ротової порожнини***

У пацієнтів з ВІЛ можливе виникнення більшої кількості кондилом, більших за розміром, отримання гіршої відповіді на лікування генітальних кондилом, ніж у імунокomпетентних пацієнтів, а також частіше виникнення рецидивів після лікування. Генітальні кондиломи не загрожують життю, і попри відсутність лікування можливий регрес захворювання навіть у пацієнтів з ВІЛ, особливо за умови відносного збереження імунної функції. Є різні методи лікування генітальних кондилом, але жоден з них не характеризується вищими показниками ефективності, порівняно з іншими, тому однозначно не можна визначити кращий. Оскільки рандомізованих клінічних досліджень із залученням ВІЛ-позитивних пацієнтів не проводили, а дані на підтвердження застосування якоїсь певної методики лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів відсутні, слід дотримуватись рекомендацій з лікування ІПСШ у неінфікованих ВІЛ пацієнтів. За наявності стійких або рецидивних уражень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може знадобитись використання декількох методів лікування. Лікування при вагінальних, цервікальних, анальних кондиломах має призначати спеціаліст.

Зазвичай при неускладнених зовнішніх кондиломах рекомендоване лікування, якого пацієнт може дотримуватись самостійно. Кондиломи слід обробляти подофілотоксином або подофілоксом (0,5% розчин або гель) двічі на добу протягом трьох днів, після чого необхідна 4-денна перерва. Лікування можна повторювати щотижнево, чотирма циклами, до зникнення видимих уражень (ВПІ). Альтернативою є використання іміквімоду (5% крем), активатора цитокінів для місцевого застосування, який наносять перед сном 3 рази на тиждень через день терміном до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень. Оброблену зону слід вимити водою з милом через 6–10 годин після нанесення лікарського засобу (ВПІ). Можливе також використання сінекатехіну (15% мазь) – засобу для місцевого застосування на основі рослинної сировини, що містить катехіни зеленого чаю; мазь слід наносити 3 рази на добу терміном до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВПІ). Клінічні дослідження щодо результатів застосування цього засобу в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів не проводили.

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, препарат сінекатехін не зареєстрований.*

Методи лікування, при яких проведення маніпуляцій можливе лише лікарем, як-от кріотерапія, хімічна деструкція трихлороцтовою кислотою (ТХК), біхлороцтовою кислотою (БХК), подофіліновою смолою чи хірургічна ексцизія, рекомендовані при складних або мультифокальних ураженнях, при локалізації ушкоджень у місцях, недосяжних для пацієнта, за вибором пацієнта чи рекомендацією лікаря.

Кріотерапія (рідким азотом або кріозондом) руйнує ураження внаслідок цитолізу під впливом температури, аплікацію проводять до повного заморожування вогнища, обробку повторюють через кожні 1–2 тижні терміном до чотирьох тижнів, до зникнення видимих уражень (**ВШ**). Окремі спеціалісти рекомендують дочекатись розмороження та повторної заморозки при кожному сеансі (**ВШ**).

ТХК та БХК (80–90%) діють як їдкі речовини та руйнують тканину кондилом; речовину слід нанести лише на кондилому і дочекатись висихання з утворенням білого «інею». При аплікації з використанням зайвої кількості кислоти ділянку слід обробити тальком, бікарбонатом натрію або рідким милом для видалення зайвої кислоти, яка не вступила у реакцію. Процедуру слід повторювати щотижнево терміном до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (**ВШ**).

Видалення зовнішніх генітальних та анальних кондилом можна проводити хірургічним шляхом (тангенціальна ексцизія ножицями, тангенціальна ексцизія бритвою, кюретаж, електрохірургія, електрокоагуляція, інфрачервона коагуляція) (**ВШ**).

Також варто розглянути використання лазерної хірургії, проте зазвичай цей метод дорожчий (**СШ**).

Цидофовір активний щодо генітальних кондилом (**СШ**), але препарат у формі для зовнішнього застосування на ринку відсутній. Також існує практика введення інтерферону всередину ураження, але через високу вартість, складність введення, ризик виникнення системних побічних реакцій, як-от лихоманка, втолюваність, міальгія та лейкопенія, цей метод не рекомендований у терапії першого ряду (**СШ**).

Подофілінова смола може бути альтернативним варіантом лікування, проте проведення маніпуляцій можливе лише лікарем з ретельним дотриманням рекомендацій щодо застосування. Препарати для місцевого застосування із вмістом цієї речовини не завжди ефективні, існує ризик виникнення токсичності, що обмежує можливість стандартного використання у клінічній практиці.

Спеціалісти не дійшли згоди у визначенні оптимальних методів лікування кондилом ротової порожнини. Більшість методів для лікування анальних та генітальних кондилом не можна застосовувати у ротовій порожнині. Враховуючи обмеженість даних рандомізованих контрольованих досліджень, видалення кондилом ротової порожнини, з фізіологічних або естетичних міркувань, найчастіше проводять хірургічним шляхом.

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою подофілотоксин не зареєстрований.*

### **Лікування CIN та раку шийки матки**

Лікування CIN у ВІЛ-інфікованих жінок має здійснювати спеціаліст із досвідом проведення кольпоскопії та лікування передракових станів шийки матки. Зазвичай лікування CIN у ВІЛ-інфікованих жінок проводять відповідно до рекомендацій Американської асоціації кольпоскопії та патології шийки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP).

При задовільних результатах кольпоскопії та CIN важкого ступеня, підтвердженої біопсією, можливим є проведення або абляції (кріотерапія, лазер-вапоризація, електрокоагуляція, діатермія та холодова коагуляція), або ексцизії (електрохірургічна петльова ексцизія, лазерна конізація, конізація холодним ножем), натомість при лікуванні жінок із

незадовільними результатами кольпоскопії застосовують виключно ексцизію (АІІ). Пацієнткам із рецидивною СІN важкого ступеня рекомендовано проведення діагностичної ексцизії (АІІ). Прийнятним методом лікування рецидивної або стійкої СІN важкого ступеня, підтвердженої біопсією, є гістеректомія (ВІІ). Лікування ВІЛ-інфікованих дівчат слід проводити відповідно до рекомендацій ASCCP для дівчат та молодих жінок віком 21–24 роки. У таких пацієнток часто спостерігають прогресування захворювання та виникнення рецидивів. Отже, при веденні ВІЛ-інфікованих дівчат із СІN 1- і 2-го ступенів необхідний ретельний моніторинг відповідно до рекомендацій настанови, а також проведення ПАП-тестування у підлітків і жінок, що живуть з ВІЛ, віком молодше 25 років (ВІІІ). За наявності сумнівів щодо ефективності лікування доцільним може бути призначення лікування, передбаченого для випадків СІN 2–3-го ступеня та HSIL (ВІІІ).

Лікування інвазивного цервікального, вагінального раку або раку зовнішніх статевих органів слід проводити із дотриманням рекомендацій Національної мережі багатoproфільних онкологічних закладів ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)). Хоча частота виникнення ускладнень та випадків невдачі лікування може бути більшою при лікуванні ВІЛ-інфікованих жінок, стандартна терапія є безпечною і ефективною (93).

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікування раку шийки матки здійснюється відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки» (наказ МОЗ України від 02.04.2014 №236).*

#### **Лікування VIN, раку зовнішніх статевих органів, VAIN та вагінального раку**

Ведення жінок з VIN/VAIN низького ступеня тяжкості (VIN/VAIN 1-го ступеня) таке саме, як при вульвовагінальних кондиломах. Метод лікування VIN/VAIN слід обирати індивідуально, разом із спеціалістом, враховуючи результати медичного огляду пацієнтки та розміри ураження. При лікуванні VIN можливе використання різних методів, зокрема проведення локальної ексцизії, лазерної вапоризації і абляції, а також застосування імівімоду або цидофовіру (135). Для лікування VAIN призначають місцеву обробку 5-фторурацилом, лазерну вапоризацію з використанням вуглекислотного лазера, ексцизію із застосуванням електропетлі або скальпеля (136, 137).

Лікування вагінального раку або раку зовнішніх статевих органів слід проводити відповідно до рекомендацій Національної мережі багатoproфільних онкологічних закладів ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)).

#### **Лікування AIN та анального раку**

Належних рандомізованих контрольованих досліджень із визначенням методів лікування AIN не проводили, отже, даних для розробки специфічних рекомендацій недостатньо. При виборі методу лікування слід враховувати розмір і локалізацію ураження та стадію за результатами гістологічного дослідження. У відкритих дослідженнях із залученням незначної кількості пацієнтів використовували різні методи лікування, зокрема призначали 5-фторурацил місцево, проводили інфрачервону коагуляцію, кріотерапію, лазерну терапію та хірургічну ексцизію (ТХК також застосовували при AIN).

При місцевому лікуванні призначають 5-фторурацил, імівімод, цидофовір і ТХК (наносить лікар); при абляційній терапії проводять інфрачервону коагуляцію, кріотерапію, лазерну терапію та електрокоагуляцію за допомогою гіфректора (138–140). Усі методи лікування мають помірну ефективність, добре переносяться та пов'язані з високою частотою виникнення рецидивів (141, 142). Для досягнення довгострокового результату при лікуванні AIN 2- і 3-го ступенів часто необхідним є призначення повторних курсів терапії або використання комбінації різних методів лікування (143). За відсутності ознак інвазивного раку пацієнтам з AIN не призначають системну хіміотерапію або променеви терапію.



При лікуванні анального раку найчастіше призначають комбінацію променевої терапії та хіміотерапії.

*Коментар робочої групи:* в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікування АІН та анального раку проводять відповідно до чинних стандартів сфери охорони здоров'я за напрямком «Онкологія».

### ***Лікування ВПЛ-асоційованих захворювань іншої локалізації, зокрема уражень пеніса та ротової порожнини***

З наявністю ВПЛ-інфекції пов'язані певні типи раку пеніса та ротоглотки. Методи лікування ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів не відрізняються. Наявні дані свідчать про сприятливіший прогноз при ВПЛ-асоційованому раку проти раку носоглотки, не пов'язаному з ВПЛ.

#### *Особливості початку АРТ*

Враховуючи переконливі докази того, що ранній початок АРТ сприяє зниженню ризику розвитку СНІДу та ОІ, не слід відкладати початок АРТ за наявності ВПЛ-асоційованих захворювань порожнини рота, анальної або генітальної локалізації.

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

Необхідним є проведення моніторингу за допомогою фізичного огляду під час лікування генітальних кондилом та після його завершення для виявлення ознак токсичного впливу, персистенції або рецидиву, тобто явищ, які часто спостерігають при використанні усіх методів лікування.

Оскільки у ВІЛ-позитивних пацієнток рецидиви СІН та раку шийки матки після стандартної терапії виникають частіше, після завершення лікування необхідно проводити періодичний цитологічний скринінг та кольпоскопічні дослідження відповідно до чинних рекомендацій (АІІ) (див. підрозділи «Профілактика захворювання» та «Лікування»). Застосування методів абляції та ексцизії при СІН можуть призводити до низки побічних реакцій, як-от біль та дискомфорт, кровотеча при втручанні або після нього, інфікування і цервікальний стеноз; вибір методу лікування при появі побічних реакцій слід коригувати індивідуально.

Кожен з наведених вище методів лікування АІН асоціюється з виникненням побічними реакцій, переважно із болем, кровотечею, утворенням виразок та, зрідка, з розвитком абсцесу, тріщин або фістул. Моніторинг побічних реакцій проводять за допомогою наведених вище методів.

Проведення комбінованої променевої терапії та хіміотерапії у випадках анального раку пов'язане з високим рівнем захворюваності, навіть у разі ефективності терапії. Найбільш значним ускладненням є проктит, асоційований з опроміненням.

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

При виникненні персистентних або рецидивних генітальних кондилом слід розглянути доцільність використання одного з наведених вище методів (АІІІ). Для виключення діагнозу VІN необхідним є проведення біопсії. При генітальних кондиломах іноді знадобиться призначення декількох курсів терапії.

При виявленні патології за результатами цитологічного або гістологічного дослідження після завершення терапії СІН лікування слід проводити відповідно до рекомендацій АSССР.

Спеціалісти не дійшли згоди щодо випадків виявлення рецидиву VІN, підтверженого результатами біопсії; слід розглянути доцільність проведення хірургічної ексцизії.

## Профілактика рецидиву

Моніторинг після завершення терапії цервікального захворювання слід проводити відповідно до рекомендацій ASCCP. За даними одного дослідження, вагінальне введення 5-фторурацилу у низькій дозі (2 г, двічі на тиждень, протягом 6 місяців) ВІЛ-позитивним жінкам, які отримували лікування CIN високого ступеня тяжкості, знижувало ризик виникнення рецидиву в короткостроковій перспективі. Втім, для визначення рекомендації клінічний досвід застосування такої методики надто обмежений, а інформація про подальше спостереження, дані якого підтверджували б достовірність висновку, відсутні. Відсутні рекомендації щодо періодичності проведення моніторингу після лікування VIN, проте видається доцільним проведення обстежень зовнішніх статевих органів двічі на рік. Методи подальшого спостереження жінок, які отримували лікування VAIN високого ступеня тяжкості, такі саме, як і після лікування CIN 2-го ступеня, тобто необхідно провести цитологічне дослідження через 6 та 12 місяців після завершення терапії, а надалі – щорічно.

Для запобігання рецидиву генітальних кондилом, CIN або AIN відсутні показання для вторинної профілактики (постійної підтримувальної терапії) із застосуванням будь-якого із стандартних методів.

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Ведення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок із генітальними кондиломами або аногенітальною ВПЛ-асоційованою неоплазією, оптимально, має здійснюватись міждисциплінарною командою спеціалістів (акушерів-гінекологів та інфекціоніста). Під час вагітності існує ризик підвищення частоти виникнення та збільшення розміру генітальних кондилом. Подофілін та подофілокс **не слід застосовувати** під час вагітності (**ВШ**). Наявні дані щодо застосування іміквімоду під час вагітності є обмеженими (**СШ**). При застосуванні іміквімоду у тварин під час вагітності не спостерігали виникнення вад розвитку. Іміквімод застосовували у двох серіях клінічних випадків під час вагітності, значущих побічних реакцій виявлено не було.

Під час вагітності можливе використання інших лікарських засобів для місцевого застосування (як-от БХК і ТХК) та абляційної терапії (лазерної, кріотерапії, ексцизії) (**АШ**). Виділення ВПЛ 6- та 11-го типу з вагінального секрету, як вважається, є шляхом інфікування дитини у пологах, що призводить до ризику раннього розвитку папіломатозу гортані. Це рідкісне захворювання, яке спостерігають переважно у дітей, народжених жінками із захворюванням на генітальні кондиломи у період пологів. Чи попереджує кесарів розтин це захворювання у немовлят та дітей, невідомо (*144*). Наявність ВПЛ-інфекції у жінки не потребує зміни акушерських заходів, за винятком наявності великих кондилом, які можуть перешкоджати вагінальним пологам або призвести до значної кровотечі (**АШ**).

В усіх ВІЛ-інфікованих дівчат та жінок слід проводити ПАП-тестування принаймні щорічно; в усіх вагітних жінок слід проводити ПАП-тест при взятті під допологовий нагляд за винятком випадків відсутності патології за результатами цитологічного дослідження зразка з шийки матки, отриманого протягом попереднього року. Під час вагітності можливе взяття зразків цитоциткою. При виявленні патології за результатом цервікального цитологічного дослідження при підозрі на захворювання високого ступеня тяжкості або рак вагітним жінкам слід проводити кольпоскопію і біопсію уражених ділянок шийки матки (**ВШ**). При проведенні цервікальної біопсії під час вагітності існує підвищений ризик кровотечі. Ендоцервікальний кюретаж протипоказаний для вагітних жінок (**АШ**).

Лікування вагітних жінок за наявності ASC-US проводять з використанням таких саме методів, як і для невагітних жінок, за винятком відтермінування кольпоскопії і проведення її через 6 тижнів після пологів (**СШ**). За відсутності інвазивного захворювання лікування CIN під час вагітності не рекомендоване. Вагітних жінок з підозрою на рак шийки матки

необхідно направити до гінеколога-онколога для встановлення остаточного діагнозу, лікування та розробки плану пологів. Вагінальні пологи не рекомендовані для жінок з інвазивним раком шийки матки. Жінкам із СІН без підозри на інвазивне захворювання рекомендовано проведення повторного обстеження із спільним тестуванням і кольпоскопією через 6 тижнів після пологів. Для жінок із СІН припустимі вагінальні пологи.

На сьогодні проведення вакцинації з використанням будь-якої з наявних ВПЛ-вакцин під час вагітності **не рекомендовано (СІІ)**. Проте, за результатами аналізу сукупних даних п'яти рандомізованих контрольованих досліджень із застосування чотиривалентної вакцини (проти ВПЛ 6-, 11-, 16- і 18-го типів), проведення щеплення у жінок, які завагітніли впродовж дослідження, не завдало несприятливого впливу на результат вагітності (145).

Крім того, при проведенні у Данії аналізу даних Медичного реєстру народжуваності і Національного реєстру пацієнтів було виявлено, що серед 1665 вагітних вакцинація чотиривалентною вакциною проти ВПЛ не була пов'язана із значним підвищенням ризику несприятливих наслідків вагітності, включаючи вроджені вади розвитку, передчасні пологи або низьку масу тіла при народженні (146). Наявні дані щодо використання дев'ятивалентної вакцини під час вагітності є більш обмеженими, але обнадійливими (147).

Вплив лікування АІН під час вагітності не визначено. Більшість експертів рекомендують відкласти діагностичне обстеження та лікування АІН на період після вагітності за винятком наявності істотної клінічної підозри на анальний рак.

**Рекомендації з профілактики інфекцій, збудником яких є ВПЛ, та лікування гострокінцевих кондилом**

#### **Рекомендації щодо скринінгу раку шийки матки у жінок з ВІЛ-інфекцією**

##### ***Жінки з ВІЛ віком <30 років***

- Жінки віком від 21 до 29 років мають пройти ПАП-тестування після первинної діагностики ВІЛ.
- ПАП-тест слід робити після виявлення ВІЛ та кожні 12 місяців (**ВІ**).
- Якщо отримано негативні результати трьох послідовних ПАП-тестів, подальше тестування слід повторювати кожні 3 роки (**ВІ**).
- Одночасне тестування (ПАП-тест і дослідження біоматеріалу на ВПЛ) не рекомендовано проводити у жінок молодше 30 років.

##### ***Жінки з ВІЛ віком ≥30 років***

###### *Тільки ПАП-тест*

- ПАП-тест слід робити після виявлення ВІЛ та кожні 12 місяців (**ВІ**).
- Якщо отримано негативні результати трьох послідовних ПАП-тестів, подальше тестування слід повторювати кожні 3 роки (**ВІ**).

###### *Або*

###### *ПАП-тест і одночасне тестування біоматеріалу на ВПЛ*

- ПАП-тест з одночасним дослідженням біоматеріалу на ВПЛ слід проводити після виявлення ВІЛ (**ВІ**).
- Якщо отримано негативні результати ПАП-тесту і одночасного дослідження біоматеріалу на ВПЛ, повторний ПАП-тест з одночасним дослідженням біоматеріалу на ВПЛ можна проводити кожні 3 роки (**ВІ**).
- Якщо результат ПАП-тесту негативний, а результат одночасного дослідження біоматеріалу на ВПЛ позитивний:
  - повторне проведення ПАП-тесту і додаткового дослідження на ВПЛ через один рік;

- якщо результат контрольного ПАП-тесту через один рік позитивний або результат одночасного дослідження біоматеріалу на ВПЛ позитивний, рекомендовано проведення кольпоскопії;

*Або*

- проведення генотипування ДНК ВПЛ;
- якщо виявлено ВПЛ 16- або 16/18-го типів, рекомендовано проведення кольпоскопії;
- при отриманні негативного результату на ВПЛ 16- або 16/18-го типів рекомендовано повторити одночасне тестування через один рік. Якщо отримано позитивний результат контрольного дослідження на ВПЛ або позитивний результат ПАП-тесту, рекомендовано проведення кольпоскопії.

*Або*

*ПАП-тест і одночасне тестування на ВПЛ 16- або 16/18-го типів*

- ПАП-тест з одночасним дослідженням біоматеріалу на ВПЛ 16- або 16/18-го типів слід проводити після виявлення ВІЛ (**ВІ**).
- Якщо отримано негативні результати ПАП-тесту і одночасного дослідження біоматеріалу на ВПЛ 16- або 16/18-го типів, повторне проведення ПАП-тесту з одночасним дослідженням біоматеріалу на ВПЛ рекомендовано кожні 3 роки (**ВІ**).
- Якщо отримано позитивний результат початкового або контрольного тесту на ВПЛ 16- або 16/18-го типів, рекомендовано проведення кольпоскопії (**ВІ**).

Проведення первинного тестування на ВПЛ не рекомендовано (**СІІ**).

## **Рекомендації щодо профілактики ВПЛ-інфекції**

### ***Профілактика 1-го епізоду ВПЛ-інфекції***

#### *Показання для ВПЛ-вакцинації*

Цільовий вік для щеплення – від 11 до 12 років (**АІІ**). Проведення вакцинації рекомендовано до 26 років, але ефективність вакцини знижується, якщо щеплення зробити після початку статевого життя (**ВІ**).

- Застосування рекомбінантної дев'ятивалентної вакцини проти ВПЛ не рекомендовано у людей з ВІЛ віком 27–45 років (**АІ**). У деяких ситуаціях може бути користь від вакцинації (наприклад, у людей з ВІЛ із мінімальним впливом ВПЛ). У таких ситуаціях рекомендовано прийняття спільного рішення лікарем і пацієнтом. Користь для здоров'я населення від вакцинації проти ВПЛ у цьому віковому діапазоні мінімальна.

#### *Режим вакцинації*

Дев'ятивалентну рекомбінантну вакцину проти ВПЛ (6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- та 58-й типи) вводять в/м у дозі 0,5 мл за графіком: 0, 1–2 та 6 місяців (**ВІІ**).

- Пацієнтам, які завершили турову вакцинацію рекомбінантними двовалентними або чотиривалентними вакцинами, деякі експерти рекомендують провести додаткову повну (три дози) вакцинацію рекомбінантною дев'ятивалентною вакциною, але відсутні дані для визначення, кому це може бути корисним або наскільки це економічно ефективний підхід (**СІІ**).

***Коментар робочої групи:*** ВООЗ було оновлено рекомендації щодо графіка вакцинації проти ВПЛ. На сьогодні ВООЗ рекомендовано:

- *схема з однієї або двох доз вакцини для дівчат віком 9–14 років;*
- *схема з однієї або двох доз вакцини для дівчат і жінок віком 15–20 років;*
- *схема з двох доз вакцини з інтервалом у 6 місяців для жінок віком старше 21 року.*

### **Лікування гострокінцевих кондилом (генітальних бородавок)**

У пацієнтів з ВІЛ можливе виникнення більшої кількості кондилом, більших за розміром, отримання гіршої відповіді на лікування генітальних кондилом, а також частіше виникнення рецидивів після лікування, якщо порівнювати із неінфікованими ВІЛ пацієнтами. При стійких або рецидивних ураженнях може знадобитись використання декількох методів лікування. Лікування і ведення пацієнтів з анальними, вагінальними або цервікальними кондиломами має здійснюватись спеціалістом.

#### ***Лікування, яке здійснюється пацієнтом самостійно***

*При неускладнених зовнішніх кондиломах із досяжною для пацієнта локалізацією*

- Іміквімод (5% крем): оброблення кондилом перед сном, тричі на тиждень, через день, терміном до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень. Оброблену зону слід вимити водою з милом через 6–10 годин після нанесення лікарського засобу (**ВІІ**); або
- Подофілотоксин (наприклад, подофілокс, 0,5% розчин або гель): оброблення кондилом двічі на добу, три дні поспіль, після чого – 4-денна перерва; обробку слід повторювати щотижнево, чотирма циклами, до зникнення видимих уражень (**ВІІ**); або
- Сінекатехін (15% мазь): нанесення тричі на добу, терміном до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень (**ВІІ**).

#### ***Лікування, яке здійснюється лікарем***

*При складних або мультифокальних ураженнях з локалізацією у місцях, недосяжних для пацієнта, або за вибором пацієнта чи рекомендацією лікаря*

- Кріотерапія (рідким азотом або кріозондом): аплікацію проводять до повного заморожування вогнища з обробкою через кожні 1–2 тижні, терміном до 4 тижнів, до зникнення видимих уражень (**ВІІ**). Деякі спеціалісти рекомендують дочекатись повного розмороження та проводити повторне замороження при кожному сеансі (**ВІІ**).
- Каутеризація з використанням ТХК і БХК: 80–90% водний розчин наносять лише на кондиломи, слід дочекатись висихання речовини із утворенням білого «кінею». Процедуру повторюють щотижнево, терміном до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (**ВІІ**).
- За наявності зовнішніх або анальних кондилом можливе застосування хірургічної ексцизії (**ВІІ**) або лазерної хірургії (**СІІ**).

### **Літературні джерела**

1. Volume 90: Human Papillomaviruses. 2007 [Type]. Lyon, France.
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890–907. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826171>.
3. American Cancer Society. Global cancer facts & figures 3rd edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf>.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–2917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351269>.

5. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(11):796–802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791229>.
6. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):475–487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318628>.
7. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518–527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571259>.
8. Kraus I, Molden T, Holm R, et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1310–1317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597856>.
9. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(9):2599–2605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473189>.
10. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, et al. Clinical performance of the PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA assay in comparison with that of the Hybrid Capture 2 test for identification of women at risk of cervical cancer. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2779–2785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573862>.
11. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(5):525–541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597322>.
12. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423–428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459645>.
13. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis.* 2008;197(2):279–282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179386>.
14. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis.* 1993;20(5):274–278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235925>.
15. Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico Student Health Center. *Sex Transm Dis.* 1993;20(5):286–289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235927>.
16. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis.* 1996;174(4):679–689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8843203>.
17. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218–226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543621>.

18. 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(25):2645–2654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790697>.
19. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132(2):277–284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506641>.
20. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis*. 1995;171(4):1026–1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7706782>.
21. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):315–324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096>.
22. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486508>.
23. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321–322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350698>.
24. Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432962>.
25. 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(18):1500–1510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805>.
26. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(16):1120–1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648510>.
27. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):957–962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825305>.
28. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(6):425–432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770006>.
29. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617273>.
30. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer*. 2009;100(5):840–847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223894>.
31. Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer*. 2010;127(6):1437–1445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20049835>.
32. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1152–1159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818686>.



33. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1732–1740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26537763>.
34. Rohner E, Butikofer L, Schmidlin K, et al. Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: a multicohort study. *Int J Cancer*. 2020;146(3):601–609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215037>.
35. Orem J, Otieno MW, Remick SC. AIDS-associated cancer in developing nations. *Curr Opin Oncol*. 2004;16(5):468–476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15314517>.
36. Mbulaiteye SM, Katabira ET, Wabinga H, et al. Spectrum of cancers among HIV-infected persons in Africa: the Uganda AIDS-Cancer Registry Match Study. *Int J Cancer*. 2006;118(4):985–990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106415>.
37. Dhokotera T, Bohlius J, Spoerri A, et al. The burden of cancers associated with HIV in the South African public health sector, 2004–2014: a record linkage study. *Infect Agent Cancer*. 2019;14:12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31073325>.
38. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):577–586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840880>.
39. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis*. 2004;190(8):1413–1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378433>.
40. Schragr LK, Friedland GH, Maude D, et al. Cervical and vaginal squamous cell abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1989;2(6):570–575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555473>.
41. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1990;38(3):377–382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227552>.
42. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2001;184(6):682–690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517428>.
43. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis*. 2003;188(1):128–136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825181>.
44. Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21(1):33–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235512>.
45. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3(9):896–903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166784>.
46. Wright TC, Jr., Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstet Gynecol*. 1994;84(4):591–597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090399>.

47. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 1):680–686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7724095>.
48. Heard I, Jeannel D, Bergeron C, Saada M, Henrion R, Kazatchkine MD. Lack of behavioural risk factors for squamous intraepithelial lesions (SIL) in HIV-infected women. *Int J STD AIDS.* 1997;8(6):388–392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179650>.
49. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS.* 2000;14(12):1775–1784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985315>.
50. Six C, Heard I, Bergeron C, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS.* 1998;12(9):1047–1056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662202>.
51. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* 2004;190(1):37–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15195241>.
52. Brogly SB, Watts DH, Ylitalo N, et al. Reproductive health of adolescent girls perinatally infected with HIV. *Am J Public Health.* 2007;97(6):1047–1052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17463385>.
53. Phanuphak N, Teeraananchai S, Hansudewechakul R, et al. Incidence and persistence of high-risk anogenital human papillomavirus infection among female youth with and without perinatally acquired HIV infection: a 3-year observational cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):e270–e280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31768522>.
54. Lacey CJ. HPV vaccination in HIV infection. *Papillomavirus Res.* 2019;8:100174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31252073>.
55. Palefsky J, Lensing SY, Belzer M, et al. High prevalence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions, and prevention through human papillomavirus vaccination, in young men who have sex with men living with HIV. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1388–1396. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991185>.
56. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3:S3/11–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997>.
57. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health.* 2010;46(4 Suppl):S20–26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307840>.
58. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health.* 2010;7(3):244–252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719211>.
59. Ye Y, Burkholder GA, Wiener HW, et al. Comorbidities associated with HPV infection among people living with HIV-1 in the southeastern U.S.: a retrospective clinical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32059635>.
60. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):917–924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305339>.

61. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(7):1626–1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115209>.
62. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1337–1345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696958>.
63. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008;123(1):187–194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435450>.
64. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e495–e504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803888>.
65. Hernandez-Ramirez RU, Qin L, Lin H, et al. Association of immunosuppression and human immunodeficiency virus (HIV) viremia with anal cancer risk in persons living with HIV in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1176–1185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31044245>.
66. Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, Chiasson MA, Wright TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004;190(9):1685–1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478076>.
67. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(4):603–608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793509>.
68. Palefsky JM, Holly EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005;19(13):1407–1414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103772>.
69. Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1241–1248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167825>.
70. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359(9301):108–113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11809252>.
71. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, Group HIVERS. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1023–1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648406>.
72. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294–4301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969503>.
73. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F12–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199955>.
74. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. U.S. assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925419>.

75. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(26):661–666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387669>.
76. Beachler DC, Abraham AG, Silverberg MJ, et al. Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated head and neck squamous cell carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncol.* 2014;50(12):1169–1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301563>.
77. Kahn JA, Belzer M, Chi X, et al. Pre-vaccination prevalence of anogenital and oral human papillomavirus in young HIV-infected men who have sex with men. *Papillomavirus Res.* 2019;7:52–61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658128>.
78. Mendez-Martinez R, Maldonado-Frias S, Vazquez-Vega S, et al. High prevalent human papillomavirus infections of the oral cavity of asymptomatic HIV-positive men. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31924186>.
79. Castillejos-Garcia I, Ramirez-Amador VA, Carrillo-Garcia A, Garcia-Carranca A, Lizano M, Anaya-Saavedra G. Type-specific persistence and clearance rates of HPV genotypes in the oral and oropharyngeal mucosa in an HIV/AIDS cohort. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(4):396–402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380908>.
80. Mahale P, Engels EA, Coghill AE, Kahn AR, Shiels MS. Cancer risk in older persons living with human immunodeficiency virus infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018;67(1):50–57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29325033>.
81. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, Hall HI, Jacobson E, Engels EA. Projected cancer incidence rates and burden of incident cancer cases in HIV-infected adults in the United States through 2030. *Ann Intern Med.* 2018;168(12):866–873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801099>.
82. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(14):1070–1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265968>.
83. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis.* 2010;201(5):681–690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105077>.
84. Massad LS, Xie X, Minkoff H, et al. Longitudinal assessment of abnormal Papanicolaou test rates among women with HIV. *AIDS.* 2020;34(1):73–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31789890>.
85. Colon-Lopez V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):68–75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140774>.
86. Clifford G, Georges D, Shiels M, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer.* 2021;148(1):38–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621759>.
87. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005;191(5):731–738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688287>.
88. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003–2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health.* 2013;103(8):1428–1435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763409>.



89. Daugherty M, Byler T. Genital wart and human papillomavirus prevalence in men in the United States from penile swabs: Results from National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis*. 2018;45(6):412–416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29750774>.
90. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2376–2383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077242>.
91. Coghill AE, Pfeiffer RM, Shiels MS, Engels EA. Excess mortality among HIV-infected individuals with cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1027–1033. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619832>.
92. Ortiz AP, Engels EA, Nogueras-Gonzalez GM, et al. Disparities in human papillomavirus-related cancer incidence and survival among human immunodeficiency virus-infected Hispanics living in the United States. *Cancer*. 2018;124(23):4520–4528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345506>.
93. Einstein MH, Ndlovu N, Lee J, et al. Cisplatin and radiation therapy in HIV-positive women with locally advanced cervical cancer in sub-Saharan Africa: a phase II study of the AIDS malignancy consortium *Gynecol Oncol*. 2019;153(1):20–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773222>.
94. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944–1956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494927>.
95. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>.
96. Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ, et al. International Anal Neoplasia Society guidelines for the practice of digital anal rectal examination. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(2):138–146. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907777>.
97. Stier EA, Engels E, Horner MJ, et al. Cervical cancer incidence stratified by age in women living with HIV compared with the general population in the United States, 2002–2016. *AIDS*. 2021;35(11):1851–1856. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34049357>.
98. Keller MJ, Burk RD, Xie X, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362–369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820789>.
99. Robbins HA, Strickler HD, Massad LS, et al. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: a risk benchmarking approach. *AIDS*. 2017;31(7):1035–1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28323758>.
100. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, et al. Cervical precancer risk in HIV-infected women who test positive for oncogenic human papillomavirus despite a normal Pap test. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1573–1581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187020>.
101. D'Souza G, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Strickler HD, Group WHW. Cervical human papillomavirus testing to triage borderline abnormal pap tests in HIV-coinfected women. *AIDS*. 2014;28(11):1696–1698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232904>.
102. Gardasil 9 [package insert]. Food and Drug Administration. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/90064/download>.

103. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301–314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586656>.
104. Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915–1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>.
105. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711–723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011>.
106. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576–1585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>.
107. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401–411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288094>.
108. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1693–1702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512854>.
109. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928–1943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>.
110. Castellsague X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015;33(48):6892–6901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26144901>.
111. Kuehn B. Studies support HPV safety. *JAMA*. 2020;323(4):302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31990322>.
112. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8(7):e68329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23873171>.
113. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):714–724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049523>.
114. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent HPV vaccine in HIV-infected adults age 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group protocol A5298. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1339–1346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659751>.
115. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(50):1705–1708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189893>.
116. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167164>.

117. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698–702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31415491>.
118. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(49):1405–1408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27977643>.
119. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):197–204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20574412>.
120. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 2010;202(8):1246–1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812850>.
121. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):127–135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723284>.
122. Rainone V, Giacomet V, Penagini F, et al. Human papilloma virus vaccination induces strong human papilloma virus specific cell-mediated immune responses in HIV-infected adolescents and young adults. *AIDS.* 2015;29(6):739–743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849837>.
123. Faust H, Toft L, Sehr P, et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *Vaccine.* 2016;34(13):1559–1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26896686>.
124. Money DM, Moses E, Blitz S, et al. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2016;34(40):4799–4806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27544584>.
125. Ellsworth GB, Lensing SY, Ogilvie CB, et al. A delayed dose of quadrivalent human papillomavirus vaccine demonstrates immune memory in HIV-1-infected men. *Papillomavirus Res.* 2018;6:11–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29807211>.
126. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):735–744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667266>.
127. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1183–1191. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927547>.
128. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2002;29(11):725–735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12438912>.
129. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis.* 2009;199(1):14–19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086814>.



130. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1298–1309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321868>.
131. Serwadda D, Wawer MJ, Makumbi F, et al. Circumcision of HIV-infected men: effects on high-risk human papillomavirus infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*. 2010;201(10):1463–1469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20370481>.
132. Gray RH, Serwadda D, Kong X, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*. 2010;201(10):1455–1462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20370483>.
133. Massad LS, Xie X, Greenblatt RM, et al. Effect of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and incidence of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):582–589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353957>.
134. Balasundaram I, Payne KF, Al-Hadad I, Alibhai M, Thomas S, Bhandari R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *J Oral Pathol Med*. 2014;43(4):239–244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23750566>.
135. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS*. 2013;27(4):545–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23032420>.
136. Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS*. 2016;30(6):859–868. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959352>.
137. Bradbury M, Xercavins N, Garcia-Jimenez A, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management, and outcomes in relation to HIV infection status. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(1):7–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30161052>.
138. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):346–353. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23499546>.
139. Deshmukh AA, Chiao EY, Cantor SB, et al. Management of precancerous anal intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men: clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer*. 2017;123(23):4709–4719. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950043>.
140. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in adults with human immunodeficiency virus infection: an AIDS Malignancy Consortium trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(7):1204–1212. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060087>.
141. Stier EA, Abbasi A, Agyemang AF, Valle Álvarez EA, Chiao EY, Deshmukh AA. Recurrence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions among women living with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84(1):66–69. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977596>.
142. Burgos J, Curran A, Landolfi S, et al. Risk factors of high-grade anal intraepithelial neoplasia recurrence in HIV-infected MSM. *AIDS*. 2017;31(9):1245–1252. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252530>.

143. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(5):1042–1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868241>.
144. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1110–1114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329863>.
145. Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1179–1188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935017>.
146. Scheller NM, Pasternak B, Molgaard-Nielsen D, Svanstrom H, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1223–1233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355499>.
147. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, DeSilva MB, et al. Association of inadvertent 9-valent human papillomavirus vaccine in pregnancy with spontaneous abortion and adverse birth outcomes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33818618>.

## Вірусний гепатит В

(останні зміни внесено 13 квітня 2023 року; документ переглянуто 13 квітня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Вірус гепатиту В (ВГВ) є найпоширенішою глобальною причиною хронічного захворювання печінки (1–5). Загалом у світі та у Північній Америці приблизно у 10% людей з ВІЛ-інфекцією виявляють ознаки хронічної ВГВ-інфекції (6–8).

Шляхи передачі відрізняються залежно від географічного розташування, причому у регіонах зі значним рівнем поширеності ВГВ основна частка передачі ВГВ припадає на перинатальний контакт та інфікування у ранньому дитинстві (9). У регіонах з низьким рівнем поширеності ВГВ, як-от Європа та Північна Америка, значна частка передачі відбувається через статеві контакти та вживання наркотиків ін'єкційним шляхом, але перинатальна передача стає все більш поширеною через збільшення кількості дітей, народжених за кордоном (10). Хоча загальні шляхи передачі ВГВ подібні до шляхів передачі ВІЛ, ВГВ має вищі показники контагіозності (1, 2). Ризик прогресування до хронічної інфекції ВГВ зменшується з віком і становить 90% серед осіб, інфікованих ВГВ у віці до 1 року, 25–50% – у віці від 1 року до 5 років і <5% – у дорослому віці (10, 11). Люди з ВІЛ мають підвищений ризик розвитку хронічної інфекції ВГВ (12). Ідентифіковано генотипи ВГВ (А–J), які мають різний географічний розподіл (13). Генотип А найбільш поширений серед людей, інфікованих ВГВ у Північній Америці та Західній Європі, а генотипи В і С – серед людей, інфікованих ВГВ в Азії (14).

### Клінічні прояви

Гостра інфекція ВГВ протікає безсимптомно приблизно у 70% інфікованих; у <1% інфікованих ВГВ людей розвивається фульмінантна печінкова недостатність (3, 15). Якщо проявляються симптоми, вони можуть включати біль у правому верхньому квадранті живота, нудоту, блювання, лихоманку та артралгії з жовтяницею або без неї. Інкубаційний період гострого вірусного гепатиту В становить в середньому 90 днів (діапазон: 60–150 днів) від моменту інфікування до появи жовтяниці та 60 днів (діапазон: 40–90 днів) від моменту інфікування до появи відхилень у показниках печінкових ферментів. Більшість людей з хронічною інфекцією ВГВ мають безсимптомний перебіг або неспецифічні симптоми, як-от втома. У 15–40% людей з хронічною інфекцією ВГВ розвивається цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) або печінкова недостатність, а до 25% людей передчасно помирають через ускладнення хронічної інфекції ВГВ (16).

### Діагностика

Відповідно до рекомендацій CDC, Робочої групи з профілактичних служб США та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), необхідним є проведення тестування на хронічну інфекцію ВГВ в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (17–19). При початковому тестуванні використовують серологічні методи для виявлення поверхневого антигену (HBsAg), антитіл до ядерного антигену вірусу гепатиту В (анти-НВс сумарні) та антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (анти-НВс) (AI). При гострій інфекції HBsAg можна виявити через 4 тижні (діапазон: 1–9 тижнів) після контакту/інфікування, а анти-НВс IgM зазвичай виявляють при появі симптомів.

Хронічна ВГВ-інфекція визначається як персистентна наявність HBsAg, виявленого за результатами двох досліджень, проведених принаймні із 6-місячним інтервалом (19). Пацієнтам із хронічною ВГВ-інфекцією слід проводити подальше дослідження для виявлення «е» антигену ВГВ (HBeAg), антитіл до HBeAg (анти-НВе) та ДНК ВГВ. Активний хронічний гепатит, HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний, відрізняється від неактивного захворювання наявністю ДНК ВГВ у сироватці крові та стійким або коливним

підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (19). Люди, які перенесли у минулому інфекцію, є HBsAg-негативними з позитивним анти-HBs та/або анти-HBc статусом, хоча в ядрах гепатоцитів може залишатися ковалентно замкнена кругова ДНК (3, 20). За наявності кзкДНК в ядрах гепатоцитів пацієнт з вираженим пригніченням імунітету – наприклад, при лікуванні анти-CD20 або після трансплантації стовбурових клітин – може знов набути HBsAg-позитивного статусу у сироватці крові з віремією ВГВ (21, 22).

Отримання ізольованого позитивного результату тесту на анти-HBc зазвичай означає перенесену у минулому інфекцію ВГВ з подальшою втратою анти-HBs і зустрічається у 7–19% людей з ВІЛ (23–27). Частота віремії ВГВ серед людей з ВІЛ за наявності ізольованих анти-HBc коливається від 1% до 36% (23, 25, 28–30). Клінічне значення ізольованих анти-HBc невідоме (23, 27, 30–32), але у людей з ВІЛ це може свідчити про хронічну або, що більш ймовірно, виліковану інфекцію ВГВ (26, 33, 34). У країнах з низьким рівнем поширеності ВГВ, як-от США, наявність ізольованих анти-HBc також може свідчити про хибнопозитивний результат (26, 33, 35, 36). У людей з ВІЛ, особливо з коінфекцією вірусу гепатиту С (ВГС), відзначають вищу частоту виявлення ізольованого анти-HBc (26, 37, 38).

#### *Діагностика прогресування захворювання на ВГВ та роль оцінювання фіброзу печінки*

Порівняно до осіб з моноінфекцією ВГВ, люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ мають вищий рівень віремії ВГВ та нижчу ймовірність елімінації інфекції після гострої інфекції ВГВ (39). Серед людей з моноінфекцією ВГВ пригнічення ДНК ВГВ, сероконверсія анти-HBe (до анти-HBe серонегативного статусу), втрата HBsAg та набуття анти-HBs статусу асоціюються зі зниженням частоти розвитку цирозу печінки, ГЦК (40–42) та покращенням показників виживаності (43–46). Для порівняння, люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ зазвичай мають більшу ймовірність виявлення HBeAg (39, 47), нижчі показники сероконверсії в анти-HBe та підвищений ризик ГЦК, смертності і розвитку захворювань печінки (48, 49).

Хронічна інфекція ВГВ – це динамічне захворювання, що включає низку фаз, пов'язаних з активним або неактивним хронічним гепатитом: імунотолерантну фазу (показник АЛТ у межах норми (верхня межа норми для жінок – 19–25 Од/л, для чоловіків – 29–33 Од/л), HBeAg-позитивний статус, високий рівень ДНК ВГВ); імуноактивну фазу (статус HBeAg позитивний або негативний, визначальний рівень ДНК ВГВ, підвищений показник АЛТ); неактивну фазу гепатиту В (HBeAg-негативний статус, анти-HBe-позитивний статус, низький або невизначальний рівень ДНК ВГВ, показник АЛТ у межах норми) (19). Тривалість фаз захворювання відрізняється в осіб, інфікованих у неонатальному періоді або ранньому дитячому віці, від людей, інфікованих у дорослому віці. Фазу імунологічної толерантності спостерігають переважно в осіб, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом. У людей з моноінфекцією ВГВ слід враховувати ці фази, щоб визначити, хто потребує лікування, а хто має перебувати під наглядом (*див. Настанову AASLD з гепатиту В 2018 року*). При коінфекції ВІЛ/ВГВ моніторинг та лікування також зосереджені на одночасному лікуванні обох вірусних інфекцій.

Люди з сероконверсією анти-HBe та втратою HBeAg зазвичай переходять у фазу неактивного гепатиту В (16). Це відбувається спонтанно або внаслідок ефективного лікування ВГВ. У деяких випадках підвищення показника АЛТ може передувати зниженню рівня ДНК ВГВ, що супроводжується сероконверсією анти-HBe, тобто втратою HBeAg і утворенням анти-HBe (50). Проте така спонтанна конверсія HBeAg виявляється нижчою у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, ніж у людей з моноінфекцією ВГВ. У людей в неактивній фазі зберігається ризик реактивації ВГВ-інфекції та розвитку ГЦК, але цей ризик нижчий, ніж в осіб з активною реплікацією ВГВ. У будь-якого пацієнта повторне виявлення показників печінкових ферментів поза межами норми може свідчити про HBeAg-негативне хронічне захворювання на ВГВ, що є результатом мутацій у базальному ядрі та преядерних промоторних ділянках вірусу (16). Хоча люди з HBeAg-негативним статусом зазвичай

мають нижчі рівні ДНК ВГВ, в них спостерігають невинне, але коливне прогресування захворювання, із зміною рівня ДНК ВГВ (51). Люди, які знаходяться у неактивній фазі, все ще потребують моніторингу НВеАg, АЛТ та ДНК ВГВ. Стійкі відхилення показників АЛТ у сироватці крові нижче референтних значень можуть бути пов'язані зі значним захворюванням печінки, хоча при цирозі також можуть спостерігати показники АЛТ у межах норми (51).

При діагностуванні хронічної інфекції ВГВ пацієнти мають бути направлені на лікування, мати повний анамнез та пройти фізикальне обстеження щодо ознак цирозу печінки або ГЦК. Крім того, під час першого візиту слід провести серологічне тестування на ВГВ (НВеАg/анти-НВе і ДНК ВГВ) та інші лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, АЛТ, аспартатамінотрансфераза [АСТ], альбумін, загальний білірубін, лужна фосфатаза, міжнародне нормалізоване відношення [МНВ], антитіла до вірусу гепатиту А [ВГА]) для визначення необхідності вакцинації, УЗД органів черевної порожнини та оцінювання фіброзу печінки, а також проводити моніторинг цих показників кожні 6–12 місяців (3). При хронічній інфекції ВГВ існує підвищений ризик розвитку ГЦК, тому кожні 6 місяців необхідно проводити обстеження на ГЦК у людей з цирозом печінки та в осіб з наступних груп, які мають підвищений ризик прогресування захворювання: чоловіки азійської раси віком старше 40 років, жінки азійської раси віком старше 50 років та чоловіки віком старше 20 років, які походять з країн Африки на південь від Сахари (52). Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ також мають підвищений ризик розвитку ГЦК (53), і деякі експерти рекомендують проводити обстеження на ГЦК в осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ віком старше 40 років.

Важливим є визначення стадії фіброзу печінки пацієнта. Зростає кількість доказів того, що неінвазивні методи (наприклад, еластографія та сироваткові маркери) для оцінювання фіброзу печінки можуть бути використані для виявлення фіброзу при ВГВ-інфекції (54). Рішення про проведення біопсії печінки має бути індивідуальним, але необхідність у ній виникає рідко (3).

*Коментар робочої групи: в Україні ведення пацієнтів з ГЦК, цирозом печінки здійснюється відповідно до галузевих стандартів сфери охорони здоров'я.*

### **Запобігання зараженню**

ВГВ передається, переважно, при попаданні на шкіру або слизові оболонки інфікованої крові чи рідин організму. Таким чином, пацієнтам з ВІЛ слід надавати інформацію щодо ризиків передачі ВГВ, рекомендувати уникати поведінки, пов'язаної із зараженням (АІІ). При консультації слід зазначити ризик трансмісії статевим шляхом при незахищених сексуальних контактах, а також ризик інфікування, пов'язаний із повторним використанням шприців та голочок, татуюванням та пірсингом.

### **Профілактика захворювання**

#### **Рекомендації з профілактики інфекції вірусного гепатиту В**

##### *Показання до вакцинації проти гепатиту В*

- Пацієнти без захворювання на хронічний гепатит В та без імунітету до ВГВ (вміст анти-НВs < 10 МО/мл) (АІІ).
- Люди з ізольованим анти-НВс (ВІІ). Рекомендовано застосування однієї стандартної дози вакцини проти гепатиту В з подальшим визначенням анти-НВs через 1–2 місяці. Якщо титр анти-НВs > 100 мМО/мл, подальша вакцинація не потрібна, але якщо титр анти-НВs < 100 мМО/мл, слід провести повну турову вакцинацію проти гепатиту В з подальшим тестуванням на анти-НВs (ВІІ). Якщо кількісне визначення титру анти-НВs недоступне, рекомендовано проведення повної турової вакцинації проти гепатиту В з подальшим якісним тестуванням на анти-НВs (ВІІ).

- Хоча відповідь на вакцину є кращою у пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 350 клітин/мм<sup>3</sup>, не слід відкладати щеплення у пацієнтів з нижчим показником кількості клітин CD4, оскільки деякі люди з кількістю клітин CD4 < 350 клітин/мм<sup>3</sup> відповідають на вакцинацію (АІІ).

#### Режим вакцинації, схема

- Введення вакцини проти гепатиту В (Енджерікс-В<sup>®</sup> 40 мкг [2 ін'єкції по 20 мкг кожна] або Рекомбівакс НВ<sup>®</sup> 20 мкг [2 ін'єкції по 10 мкг кожна]), в/м, за графіком: 0, через 1 та 6 місяців (АІІ); або
- Введення комбінованої вакцини проти гепатиту А та гепатиту В (Твінрікс<sup>®</sup>), по 1 мл, в/м, за графіком: 0, через 1 та 6 місяців (АІІ); або
- Введення вакцини, кон'югованої з СpG (Неплісав-В<sup>®</sup>), в/м, за графіком: 0 та 1 місяць (СІІІ); серія з двох доз може бути використана лише при застосуванні обох доз Неплісав-В<sup>®</sup>.
- Слід провести визначення анти-НВs через 1–2 місяці після завершення турової вакцинації.

#### За відсутності відповіді на вакцинацію

- Проведення турової ревакцинації другою подвійною дозою рекомбінантної вакцини проти гепатиту В серією з трьох доз (Енджерікс-В<sup>®</sup> 40 мкг [2 ін'єкції по 20 мкг кожна] або Рекомбівакс НВ<sup>®</sup> 20 мкг [2 ін'єкції по 10 мкг кожна]) (ВІІІ)\*; або
- Проведення ревакцинації серією з двох доз НерВ СpG (Неплісав-В<sup>®</sup>) (ВІІІ).
- При низькому показнику кількості клітин CD4 у пацієнта під час першої турової вакцинації окремі фахівці рекомендують відкласти повторну вакцинацію до стабілізації кількості клітин CD4 на рівні  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ (СІІІ).

**Примітка.** \*Деякі фахівці вважають, що використання чотиридозової серії з подвійним дозуванням рекомбінантної вакцини проти гепатиту В (Енджерікс-В<sup>®</sup> 40 мкг або Рекомбівакс<sup>®</sup> 20 мкг за графіком: 0, 1, 2 та 6 місяців) може призводити до кращої імунологічної відповіді, але при застосуванні цього підходу не було виявлено переваг порівняно до використання подвійного дозування серією з трьох доз.

#### Інші рекомендації/коментарі

- Вакцинація проти ВГА рекомендована всім людям з негативним результатом тестування на сумарні антитіла до ВГА і наявністю хронічного захворювання печінки, а також ЧСЧ та ЛВНІ (АІІІ).
- Відповідь на вакцинацію проти гепатиту А з появою антитіл слід оцінювати через один місяць після завершення турової вакцинації. При отриманні негативного результату тестування на сумарні антитіла до ВГА (IgG та IgM) слід провести повторну вакцинацію після підвищення показника кількості клітин CD4 до  $> 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІІ).
- Вагітні жінки з хронічною інфекцією ВГВ, які ще не отримали турову вакцинацію проти ВГА, мають пройти скринінг щодо наявності імунітету до інфекції ВГА. При отриманні негативного результату скринінгу на сумарні антитіла до ВГА вони мають пройти турову вакцинацію проти гепатиту А (АІІІ).

Всі члени сім'ї та статеві контакти людей з ВГВ-інфекцією мають пройти тестування, а всі контактні особи мають отримати щеплення ВГВ незалежно від ВІЛ-статусу. Вакцинація проти гепатиту В є найефективнішим способом профілактики інфікування ВГВ та попередження його наслідків. Усім людям з ВІЛ, які мають ризик інфікування ВГВ, слід отримати щеплення проти гепатиту В однією з доступних вакцин (див. нижче) (АІІ) або комбінованою вакциною проти гепатиту А та В (Твінрікс<sup>®</sup>) (АІІ).

Всі люди, які живуть з ВІЛ, мають проходити скринінг на інфекцію ВГВ із визначенням НВsAg, анти-НВs та анти-НВc (17, 18, 51). Особи з серопозитивним статусом анти-НВc та анти-НВs мають виліковану інфекцію і не потребують вакцинації. Наявність лише

анти-НВs на рівні  $>10$  мМО/мл після завершення турової вакцинації також свідчить про досягнення серопротекції (55) і відсутність потреби у подальших щепленнях (56). Інтерпретація результатів є менш чіткою у людей з ізольованим анти-НВс патерном (НВsAg-негативний, анти-НВс-позитивний, анти-НВs-негативний). Окрім хибнопозитивних результатів, наявність такої картини може свідчити про інфікування у далекому минулому з подальшою втратою анти-НВs (57). Більшість людей з ВІЛ і наявністю лише анти-НВс мають негативний статус ДНК ВГВ і не мають імунітету до інфекції ВГВ (38); тому проведення планової перевірки на ДНК ВГВ не рекомендовано. Втім люди з таким результатом мають отримати щеплення однією стандартною дозою вакцини проти гепатиту В, а наявність титрів анти-НВs слід перевірити через 1–2 місяці після вакцинації (ВІІ). Якщо титр анти-НВs $>100$  мМО/мл, людина не потребує подальшої вакцинації, але якщо титр анти-НВs $<100$  мМО/мл, слід завершити повну серію щеплень вакциною проти гепатиту В, після чого провести тестування на анти-НВs (ВІІ) (58). У таких випадках використовують граничний показник на рівні 100 мМО/мл, оскільки в одному дослідженні було продемонстровано, що 100% людей з ізольованим анти-НВс, які досягли титру анти-НВs на рівні 100 мМО/мл після введення бустерної дози, зберігали анти-НВs протягом  $>18$  місяців, порівняно до лише 23% осіб із титром від 10 до 100 мМО/мл (58). Якщо кількісне визначення титру анти-НВs недоступне, слід завершити повну серію турової вакцинації проти гепатиту В, після чого провести якісне тестування на анти-НВs (ВІІ).

Доступні одноантигенні вакцини проти гепатиту В для дорослих включають дві рекомбінантні вакцини НВsAg (Енджерікс-В<sup>®</sup> та Рекомбівакс-НВ<sup>®</sup>) та рекомбінантну вакцину НВsAg, кон'юговану з ад'ювантом цитозин-фосфогуанін-олігонуклеотидом (СрG 1018), який є агоністом toll-подібного рецептора 9 (Неплісав-В<sup>®</sup>). Величина і тривалість імуногенності вакцинації рекомбінантними вакцинами проти гепатиту В у дорослих з ВІЛ значно нижчі, ніж у здорових дорослих із серонегативним ВІЛ-статусом (56, 59–61). Фактори, пов'язані з недостатньою відповіддю на рекомбінантні вакцини, включають низький показник кількості клітин CD4 (59, 62–67), визначуваний рівень РНК ВІЛ (63, 67, 68), наявність коінфекції ВГС, окультної інфекції ВГВ та незадовільний загальний стан здоров'я людини (25, 38, 69–73). Хоча реакція на вакцину є кращою при показнику кількості клітин CD4 $>350$  клітин/мм<sup>3</sup>, щеплення не слід відкладати до підвищення кількості клітин CD4 до  $>350$  клітин/мм<sup>3</sup>, оскільки у деяких людей з ВІЛ із кількістю клітин CD4 $<350$  клітин/мм<sup>3</sup> відзначають відповідь на вакцинацію (АІІ).

Якщо людям з ВІЛ вводять серію з трьох доз рекомбінантної вакцини, Групою з розробки настанови рекомендовано застосування подвійної дози вакцини у первинній туровій вакцинації, оскільки, за даними нещодавно проведеного метааналізу 10 досліджень за участю людей з ВІЛ, при застосуванні подвійної дози було відзначено кращі показники відповіді на 4–6-й тижні (СШ: 1,76; 95% ДІ: 1,36–2,29) та у період  $>12$  місяців після завершення вакцинації (СШ: 2,28; 95% ДІ: 1,73–3,01) порівняно до використання одноразової дози (АІІ) (74). Подвійна доза Енджерікс-В<sup>®</sup> становить 40 мкг (дві ін'єкції по 20 мкг); подвійна доза Рекомбівакс-НВ<sup>®</sup> становить 20 мкг (дві ін'єкції по 10 мкг).

Відповідь на вакцинацію проти гепатиту В, що визначається наявністю анти-НВs  $\geq 10$  мМО/мл, має бути задокументована через 4 тижні після введення останньої дози вакцини (АІІ). За даними обсерваційного дослідження серед 409 людей з ВІЛ, які отримали вакцину проти ВГВ, в осіб з рівнем анти-НВs $\geq 10$  мМО/мл відзначали нижчий ризик розвитку гострої інфекції ВГВ порівняно до людей, що де досягли цього рівня (5% проти 11%; співвідношення ризиків: 0,51; 95% ДІ: 0,3–1,0) (75). Крім того, серед осіб з гострою інфекцією ВГВ у жодної людини з рівнем анти-НВs $\geq 10$  мМО/мл не було відзначено розвиток хронічної інфекції, тоді як цей показник становив 35% в осіб з рівнем анти-НВs  $<10$  мМО/мл ( $p=0,02$ ).

Через ослаблення імунітету деякі фахівці рекомендують перевіряти рівень анти-НВs щорічно і призначати бустерну дозу при зниженні рівня анти-НВs нижче 10 мМО/мл, особливо, якщо існують фактори ризику інфікування ВГВ і людина не отримує тенофовір.



Серед людей з ВІЛ із відсутністю відповіді (титри анти-НВs < 10 мМО/мл) на первинну турову вакцинацію з трьох доз із застосуванням однодозової рекомбінантної вакцини від 25 до 50% мають відповідь при використанні додаткової дози вакцини, а від 44 до 100% – при призначенні ревакцинації серією з трьох доз (76–79). Таким чином, люди з ВІЛ із відсутністю відповіді на повну турову вакцинацію проти гепатиту В однією з рекомбінантних вакцин мають отримати ревакцинацію серією з трьох подвійних доз або вакциною Неплісав-В (ВІІІ) (56), хоча деякі фахівці можуть відкласти ревакцинацію до стійкого підвищення показника кількості клітин CD4 до  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ (СІІІ). За даними двох рандомізованих контрольованих досліджень, введення чотирьох подвійних доз рекомбінантної вакцини забезпечує вищі показники титрів анти-НВs, ніж застосування трьох доз однодозової вакцини (80, 81), а в одному дослідженні також було відзначено вищий загальний рівень відповіді на вакцинацію (81). Деякі фахівці вважають, що такий підхід – використання чотирьох доз – покращує імунологічну відповідь у людей з ВІЛ як при початковій вакцинації, так і у випадках відсутності відповіді на вакцинацію. Однак, чи дійсно вакцинація за схемою з чотирьох подвійних доз є кращою, ніж вакцинація за схемою з чотирьох однодозових вакцин чи трьох подвійних доз, поки що не визначено.

За результатами чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень схема вакцинації з двох доз вакцини Неплісав-В<sup>®</sup> виявилася ефективнішою за схему з трьох доз вакцини Енджерікс-В<sup>®</sup> у людей без ВІЛ-інфекції (82–84). У найбільшому дослідженні при застосуванні Неплісав-В<sup>®</sup> рівень захисту становив 95%, тоді як при використанні Енджерікс-В<sup>®</sup> – 81% (84). У групі Неплісав-В<sup>®</sup> спостерігали підвищення кількості серцево-судинних ускладнень, але це не було статистично значущим. Зараз триває дослідження із безпечності та ефективності застосування вакцини Неплісав-В<sup>®</sup> у людей з ВІЛ-інфекцією. Якщо перевагу надають вакцинації серією з двох доз, використання Неплісав-В<sup>®</sup> є прийнятним варіантом (СІІІ). При застосуванні вакцини Неплісав-В<sup>®</sup> її не слід замінювати жодною з інших рекомбінантних вакцин для введення другої дози.

У рекомендаціях, наданих Консультативним комітетом з питань вакцинації, зазначено, що використання серії з двох доз вакцини є доцільним лише у випадку застосування обох доз вакцини Неплісав-В<sup>®</sup>. За інших умов слід вводити три сумарні дози вакцини.

***Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, відповідно до наказу МОЗ України від 16.09.2011 №595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» щеплення для профілактики гепатиту В проводять за епідеміологічними та згідно з інструкцією із застосування вакцини. Для профілактики гепатиту В щепленню підлягають: медичні працівники, студенти навчальних закладів, які відповідно до професійних обов'язків мають контакт з кров'ю, її препаратами та здійснюють парентеральні маніпуляції; особи, які контактували з хворими на гепатит В; реципієнти донорської крові та її препаратів; діти у дитячих будинках та будинках дитини; члени родин, в яких є хворі на гепатит В та носії вірусу гепатиту В; пацієнти з хронічними захворюваннями печінки; пацієнти, які підлягають плановому оперативному втручання.*

#### *Профілактика інших захворювань печінки*

Вакцинація проти гепатиту А рекомендована усім людям з негативним результатом тестування на антитіла до ВГА і наявністю хронічних захворювань печінки (3), споживачам наркотиків ін'єкційним та неін'єкційним шляхом, а також ЧСЧ (АІІІ). У людей з ВІЛ із кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> відповідь на вакцину проти гепатиту А знижена (85, 86). Наявність антитіл слід оцінювати через один місяць після завершення вакцинації. При отриманні негативного результату тестування на сумарні антитіла до ВГА (IgG та IgM) слід провести повторну вакцинацію після підвищення показника кількості клітин CD4 до > 200 клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІІ).

Людам з хронічною інфекцією ВГВ слід рекомендувати уникати вживання алкоголю (АІІІ).

## Лікування

### Рекомендації з лікування інфекції ВГВ

#### Показання для лікування

- Для всіх людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, включаючи вагітних жінок, незалежно від кількості клітин CD4 та рівня ДНК ВГВ (АІІ) слід обирати терапію, яка включатиме препарати, активні як проти ВІЛ, так і проти ВГВ-інфекції (АІІ).

#### Рекомендована схема ( $CrCl \geq 60$ мл/хв)

- Схема АРТ має включати два препарати, активні проти ВГВ; перевагу слід надавати TDF в дозі 300 мг плюс (FTC в дозі 200 мг або ЗТС в дозі 300 мг) або TAF (в дозі 10 або 25 мг)<sup>a</sup> плюс FTC в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу (АІІ).

#### Рекомендована схема ( $CrCl 30-59$ мл/хв)

- Схема АРТ має включати два препарати, активні проти ВГВ, бажано TAF (в дозі 10 або 25 мг)<sup>a</sup> плюс FTC в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу (АІІ).

#### Рекомендовані схеми ( $CrCl < 30$ мл/хв, без гемодіалізу)

- Ентекавір для п/о застосування (замість TDF або TAF); або
- АРТ з нирково-коригованою дозою TDF і FTC може застосовуватися (ВІІІ), коли відновлення функції нирок мало ймовірно (див. таблицю 6 додатку з рекомендаціями щодо дозування TDF і FTC або ЗТС для людей з порушенням функції нирок). Рекомендації щодо застосування TAF в осіб з показником  $CrCl < 30$  ще не розроблено.

#### Рекомендована схема (проводиться гемодіаліз)

- Можна використовувати (TDF або TAF) плюс (FTC або ЗТС). Рекомендації щодо дозування наведено у таблиці 6 додатку.

#### Тривалість терапії

- Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ мають отримувати терапію необмежений час, тобто протягом усього життя (ВІІІ).

#### Альтернативні схеми для людей, які не отримують АРТ

- Терапія ВГВ показана всім, хто відповідає критеріям лікування згідно з рекомендаціями AASLD 2018 року щодо гепатиту В.
- Пегінтерферон-альфа-2а в дозі 180 мкг, підшкірно (п/ш), один раз на тиждень, протягом 48 тижнів (СІІІ); або
- Пегінтерферон-альфа-2b в дозі 1,5 мкг/кг, п/ш, один раз на тиждень, протягом 48 тижнів (СІІІ).
- Лікарські засоби, активні проти ВГВ, як-от ЗТС, FTC, TAF, TDF, ентекавір, адефовір, телбівудин, не можна призначати за відсутності повністю супресивної схеми АРТ через ризик розвитку медикаментозно-резистентного ВІЛ (АІІ).

**Коментар робочої групи:** у зв'язку зі стратегією щодо ВІЛ-інфекції, спрямованою на лікування всіх людей з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії ВІЛ-інфекції, усім людям з ВІЛ та коінфекцією ВГВ/ВІЛ слід призначати АРТ за схемою, яка включатиме препарати, активні як проти ВІЛ, так і проти ВГВ-інфекції. Тому альтернативна терапія із застосуванням пегінтерферону є недоцільною та нерекomenдованою.

### Інші рекомендації

- Оскільки у людей з коінфекцією ВГВ/ВГС/ВІЛ відзначають більш швидке прогресування фіброзу печінки, підвищений ризик ГЦК та смертності, слід призначати терапію обох інфекцій вірусів гепатитів – як ВГВ, так і, за можливості, ВГС.

- Оскільки під час лікування гепатиту С противірусними препаратами прямої дії (ПППД) за відсутності терапії гепатиту В може виникнути реактивація ВГВ, усі люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які проходять лікування ВГС-інфекції, мають отримувати АРТ, активну проти ВГВ, під час початку лікування ВГС-інфекції (АІІ).
- При зміні схеми АРТ дуже важливо продовжувати застосування лікарських засобів, активних проти ВГВ (АІІІ).
- Якщо терапію ВГВ необхідно припинити, слід контролювати рівень трансаміназ у сироватці крові кожні 6 тижнів протягом трьох місяців, а далі – кожні 3–6 місяців.
- Якщо після припинення терапії ВГВ виникає загострення захворювання печінки, терапію ВГВ слід поновити, оскільки вона потенційно може врятувати життя (АІІІ).
- При проведенні імуносупресивної терапії може відбутися реактивація ВГВ. Для людей з позитивним результатом на HBsAg слід призначити лікування ВГВ-інфекції (АІІ). Люди з ізолюваним анти-HBc можуть перебувати під наглядом або отримувати профілактику для попередження реактивації залежно від ступеня імуносупресії та наявності визначуваної ДНК ВГВ (АІІ).

### Особливі рекомендації під час вагітності

- TAF або TDF, які застосовують у поєднанні з ЗТС або FTC, є кращою подвійною НІЗТ-оснотою для вагітних жінок з хронічною ВГВ-інфекцією (АІІІ).
- Особі з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, яка завагітніла під час пригнічення вірусу на схемі АРТ, що включає TAF, можна запропонувати вибір: продовжити прийом TAF або перейти з TAF на TDF (ВІІІ).
- ЗТС добре переноситься вагітними і є рекомендованим НІЗТ для використання під час вагітності (АІІ).
- FTC є рекомендованим НІЗТ і зазвичай використовується під час вагітності (ВІІ).
- Препарати інтерферону-альфа не рекомендовані для використання під час вагітності. Хоча ці препарати не є тератогенними, їх застосування у високих дозах призводило до спонтанного абортів у мавп і ці лікарські засоби не слід використовувати у вагітних жінок через їх прямиий ефект пригнічення росту та антипроліферативну дію (АІІ).
- Немовлята, народжені HBsAg-позитивними жінками, мають отримати IgG проти гепатиту В і вакцину проти гепатиту В (перша з трьох доз) протягом 12 годин після пологів (АІ). Другу і третю дози вакцини слід вводити у віці 1 і 6 місяців відповідно (АІ).

**Примітка.** <sup>a</sup>TAF у дозі 10 мг застосовують у бустованих/підсилених АРВП, він міститься у комбінованих препаратах з фіксованим дозуванням елвітегравір/кобіцистат/TAF/FTC і дарунавір/кобіцистат/TAF/FTC тощо; коли TAF використовують з іншими небустованими/непідсиленими АРВП, його дозування становить 25 мг.

Кінцева мета лікування при коінфекції ВІЛ/ВГВ така ж, як і при моноінфекції ВГВ: запобігти прогресуванню захворювання та знизити рівень захворюваності і смертності, пов'язаних з ВГВ. Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ мають отримувати АРТ на основі тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF) або тенофовіру алафенаміду (TAF).

### Особливості початку АРТ

*Режим, якому слід надавати перевагу*

У настанові Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США щодо застосування антиретровірусних препаратів у дорослих та підлітків з ВІЛ ([Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV](#)) рекомендовано призначення комбінації з фіксованим дозуванням TDF/(емтрицитабін [FTC] чи ламівудин [ЗТС]) або TAF/FTC в основі схем лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази

(НІЗТ) для більшості людей, які раніше не отримували АРТ, незалежно від кількості клітин CD4 (87). Оскільки обидва тенофовіри (TDF або TAF) і обидва аналоги цитидину (FTC або ЗТС) мають активність проти ВГВ, комбінації із вмістом тенофовіру також рекомендовані для людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ (**АІІІ**) незалежно від кількості клітин CD4 (**АІ**) та рівня ДНК ВГВ (**АІІІ**) (див. розділ «Коінфекція вірусного гепатиту В/ВІЛ» у Настанові із застосування антиретровірусних препаратів у дорослих та підлітків). TDF і TAF активні проти штамів ВГВ дикого типу та штамів ВГВ, резистентних до ЗТС. Результати досліджень серед людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ (більшість з яких мали ЗТС-резистентний ВГВ) свідчать про зниження рівня ДНК ВГВ в середньому на  $4 \log_{10}$  (88–93). TDF і TAF мають високий генетичний бар'єр до розвитку мутацій резистентності (**АІ**) (3, 94).

Рішення про застосування TAF/FTC порівняно до TDF/FTC має ґрунтуватися на показнику CrCl, оцінюванні ризику нефротоксичності та ризику прискорення втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). У пацієнтів з показником  $\text{CrCl} \geq 60$  мл/хв можна розглядати застосування або TDF/FTC, або TAF/FTC. У пацієнтів з показником CrCl у межах від 30 до 59 мл/хв перевагу слід надавати схемі із вмістом TAF/FTC. Схвалені на сьогодні схеми лікування ВІЛ, що містять TAF/FTC, не рекомендовані для використання у людей з показником  $\text{CrCl} < 30$  мл/хв, які не перебувають на гемодіалізі. Таким пацієнтам рекомендовано призначення ентекавіру у дозуванні з урахуванням показника розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на фоні повністю супресивної схеми АРТ (**ВІІІ**). Якщо відновлення функції нирок є малоймовірним, можна також застосовувати коригування дозування TDF із врахуванням рШКФ (**ВІІІ**). При коригуванні дозування TDF із врахуванням рШКФ необхідно ретельно контролювати рівень CrCl.

У людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ при переході від схеми АРТ із вмістом TDF до комбінованого препарату з фіксованим дозуванням TAF/FTC/елвітегравір/кобіцистат підтримується або досягається супресія ВГВ з покращенням показників рШКФ та МЩКТ (95).

У пацієнтів з моноінфекцією ВГВ TAF (25 мг) є не менш ефективним, ніж TDF (300 мг), враховуючи відсоток осіб з рівнем ДНК ВГВ  $< 29$  МО/мл через 48 тижнів терапії (94% для TAF проти 93% для TDF;  $p=0,47$ ). У людей, які отримували TAF, також виявлено в середньому значно нижчий показник зниження МЩКТ стегна і хребта на 48-му тижні порівняно до вихідного рівня на початку лікування, ніж в осіб, які отримували TDF ( $p < 0,0001$ ). Крім того, медіана зміни рШКФ на 48-му тижні від початкового рівня також свідчить на користь TAF ( $p=0,004$ ) (96, 97).

**Слід уникати** тривалого застосування ЗТС або FTC як єдиного активного препарату проти ВГВ через високу швидкість селекції мутацій медикаментозної резистентності ВГВ (**АІ**).

Люди, які отримують АРТ, мають продовжувати лікування ВГВ протягом невизначеного часу (**ВІІІ**), оскільки після досягнення відповіді на лікування можуть виникати рецидиви, особливо в осіб з низькою кількістю клітин CD4 (3). Крім того, припинення терапії аналогом нуклеоз(т)идів асоціюється зі спалахом ВГВ приблизно у 30% випадків (98, 99), втратою користі від попереднього лікування ВГВ та ризиком декомпенсації захворювання печінки (59, 100–102). Також слід уникати переходу на режим із застосуванням комбінованого препарату із вмістом долутегравіру/ЗТС в одній таблетці, оскільки в такому випадку ЗТС є єдиним активним препаратом проти ВГВ. Якщо терапію ВГВ та АРТ необхідно припинити, слід контролювати рівень трансаміназ кожні 6 тижнів протягом трьох місяців та кожні 3–6 місяців після цього. У разі виникнення загострення, АРТ і терапію ВГВ слід поновити, це потенційно може врятувати життя (**АІІІ**).

Деякі люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ також мають хронічну інфекцію ВГС. Дані щодо лікування коінфекції ВГВ/ВГС/ВІЛ обмежені. Оскільки у людей з коінфекцією ВГВ/ВГС/ВІЛ спостерігають прискорене прогресування фіброзу печінки, вищий ризик розвитку ГЦК та підвищені показники смертності (103–105), слід намагатися лікувати

обидва віруси гепатиту, за можливості. Якщо призначають АРТ, терапія проти ВГВ також має бути включена до схеми лікування (як зазначено вище), а терапія проти ВГС може бути призначена за необхідності (див. розділ «Вірусний гепатит С») (СШ). Оскільки реактивація ВГВ може відбутися під час лікування ПППД інфекції ВГС за відсутності АРТ, всі люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, яким планують призначення лікування ВГС, мають отримувати АРТ за схемою, активною проти ВГВ, на момент початку лікування ВГС (АШ) (106–109).

*Альтернативні схеми лікування ВГВ-інфекції у пацієнтів з ВІЛ, які не отримують активної проти ВГВ АРТ*

Усі люди з ВІЛ мають отримувати АРТ. Для людей з ВГВ та ВІЛ-інфекцією рекомендованим і необхідним є призначення спільного лікування обох інфекцій (87). Існує небагато варіантів лікування лише ВГВ у пацієнта з коінфекцією ВІЛ/ВГВ. Терапію ВГВ не можна призначати за відсутності повністю супресивної схеми АРТ (АШ). Призначення монотерапії пегільованим інтерфероном-альфа-2а можна розглядати лише у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які відповідають певним критеріям такого лікування ВГВ, наведеним у Настанові AASLD з гепатиту 2018 року (СШ) (19).

*Коментар робочої групи:* на практиці лікарі в Європі та в Україні у пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ надають перевагу спільному лікуванню обох інфекцій, застосовуючи схеми АРТ, які включають препарати, активні як проти ВІЛ, так і проти ВГВ.

*Не рекомендовані режими*

Тенофовір (TDF і TAF), ЗТС, FTC, ентекавір, телбівудин **не слід застосовувати окремо** за відсутності повністю супресивної схеми АРТ через потенційний ризик розвитку мутацій резистентності ВІЛ до лікарських засобів (АІ) (110, 111). Інші схеми терапії ВГВ включають адефовір у комбінації з ЗТС або FTC на додаток до повністю супресивної схеми АРТ (93, 112, 113); проте обсяг даних щодо застосування цих схем лікування у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ обмежений. Крім того, порівняно до TDF, TAF або ентекавіру, застосування адефовіру пов'язано з вищою частотою проявів токсичності, включаючи захворювання нирок, а також з вищими показниками невдачі лікування ВГВ. Тому Групою з розробки настанови не рекомендовано застосування режиму із вмістом адефовіру у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ (АІ).

*Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій*

Для запобігання появі резистентності та оцінювання ефективності терапії у людей, які приймають аналоги нуклеоз(т)идів, слід контролювати відповідь на лікування шляхом проведення тестування на ДНК ВГВ з інтервалами від 3 до 6 місяців (АІ). Відповідь на лікування визначають наступним чином:

- Первинна відсутність відповіді: зниження ДНК ВГВ до  $<1 \log_{10}$  через 12 тижнів лікування (114).
- Повна вірусологічна відповідь: невизначуваний рівень ДНК ВГВ за результатами ПЛР у режимі реального часу через 24–48 тижнів лікування (115).
- Часткова вірусологічна відповідь: зниження ДНК ВГВ на  $\geq 1 \log_{10}$ , але ДНК ВГВ все ще виявляється через 24 тижні лікування (115).
- Підтримувана вірусологічна відповідь: відповідь, яка зберігається під час лікування (115).
- Стійка вірусологічна відповідь (СВВ): відповідь, яка зберігається через 6 місяців після припинення терапії (115).

Для HBeAg-позитивних людей втрата HBeAg також є показником вірусологічної відповіді. До інших маркерів, які свідчать про ефективність лікування, відносять покращення результатів гістологічного дослідження печінки на основі біопсії, зниження жорсткості тканин печінки та ступеня фіброзу печінки на основі результатів еластографії і

неінвазивних маркерів, нормалізацію показників амінотрансфераз у сироватці крові та вироблення анти-НВе у людей із втратою НВеАg. Деякі експерти вважають, що стійка втрата НВsАg є повною відповіддю, проте наявність такої бажаної серологічної відповіді відзначають рідко (<1% НВsАg-позитивних людей на рік) (3).

#### *Побічні реакції*

При застосуванні TDF спостерігали випадки ниркової токсичності, зокрема підвищення рівня креатиніну в сироватці крові або дисфункцію каналців нирок; обидва явища частіше виявляють у людей з ВІЛ, які мають супутні порушення функції нирок, є старшими за віком або отримували лікування із застосуванням TDF протягом тривалого часу (116). Ці біохімічні зміни зазвичай є зворотними після відміни TDF або переходу на TAF (117).

Рівень електролітів та креатиніну в сироватці крові слід оцінювати на початку лікування і кожні 3–6 місяців, аналіз сечі – проводити кожні 6 місяців. Оскільки ниркова токсичність може бути зворотною, у разі виникнення такої побічної реакції слід застосувати альтернативну схему терапії ВГВ (AI). Якщо TDF призначають в осіб з вихідним порушенням функції нирок, необхідна або корекція дозування, як зазначено в інструкції із медичного застосування, або заміна на TAF із відповідним коригуванням дозування (117). Усі нуклеоз(т)иди мають бути скориговані з урахуванням дозування при нирковій дисфункції (див. інструкцію із медичного застосування), а використання TAF з FTC або 3TC не рекомендовано у людей з CrCl<30 мл/хв, якщо вони не перебувають на гемодіалізі (AI).

TDF асоціюється зі зниженням показника МЩКТ. Застосування TAF пов'язано з меншим зниженням МЩКТ, ніж TDF. Також при використанні TAF відзначали збільшення маси тіла у людей з ВІЛ, але таку побічну реакцію не вивчали при моноінфекції ВГВ.

Для отримання додаткової інформації про побічні реакції, пов'язані з TAF і TDF, див. «Настанову із застосування антиретровірусних препаратів у дорослих та підлітків з ВІЛ», розділ «Коінфекція вірусу гепатиту В/ВІЛ».

Випадки лактоацидозу, пов'язаного із застосуванням ентекавіру, відзначають рідко, але були повідомлення про таку побічну реакцію у людей з моноінфекцією ВГВ і прогресуючим цирозом печінки (118).

Основними проявами токсичності інтерферону-альфа (пегільованого або стандартного) є грипоподібні симптоми, як-от втома, гарячка, міалгія та головний біль, а також психічні прояви, включаючи депресію, безсонню, дратівливість і тривожність. Іншими поширеними побічними реакціями є анорексія, нудота і блювання, діарея, артралгії, реакції у місці ін'єкції, алопеція та свербіж.

#### *Запальний СВІС*

Відновлення функцій імунної системи внаслідок АРТ (або після відміни стероїдів чи хіміотерапії) може призвести до реактивації ВГВ-асоційованого захворювання печінки. Будь-яке відновлення імунітету може призвести до підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові, так званого «загострення гепатиту» (119), що є ознакою запального СВІС у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ. Проявами запального СВІС може бути різке значне підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові при зростанні кількості клітин CD4 протягом перших 6–12 тижнів після початку АРТ із ознаками і симптомами, характерними для гострого гепатиту, та відсутністю інших причин такого загострення (120, 121). Після початку АРТ слід проводити ретельний моніторинг рівня АЛТ у сироватці крові; окремі фахівці рекомендують перевіряти АЛТ через 6 і 12 тижнів після початку АРТ з подальшим моніторингом кожні 3–6 місяців. За наявності зв'язку між підвищенням показників амінотрансфераз та виникненням клінічної жовтяниці або появою ознак порушення синтетичної функції печінки (збільшення показника МНВ та зниження вмісту альбуміну в сироватці крові), потрібно забезпечити консультацію гепатолога (CI) (117).

Перебіг загострення має гірший прогноз у людей з більш тяжкими захворюваннями печінки, особливо з цирозом печінки (122). Розрізнити медикаментозне ураження печінки або гепатит з інших причин (гострий гепатит, спричинений ВГА, ВГС, вірусом гепатиту D [ВГD], вірусом гепатиту E [ВГE], вірусом Епштейна–Барра, ВПГ або інфекцією ЦМВ) від запального СВІС може бути складно. Гепатотоксичність, пов'язана з АРТ, може бути дозозалежною або проявом ідіосинкразії. У людей з ВІЛ ризик розвитку АРТ-асоційованої гепатотоксичності пов'язаний з підвищенням показників амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) та наявністю коінфекції ВГВ або ВГС до початку АРТ. При коінфекції ВІЛ/ВГВ вихідний підвищений рівень ДНК ВГВ є предиктором гепатотоксичності (123–126). Проте, незважаючи на підвищений ризик гепатотоксичності при коінфекції ВГС або ВГВ, у більшості (80–90%) людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ не спостерігають виникнення АРТ-асоційованої гепатотоксичності (127), а випадки клінічно значущої гепатотоксичності (підвищення рівня прямого білірубину та МНВ) є рідкісним явищем; рівень амінотрансфераз повертається до вихідного рівня у більшості випадків, навіть якщо застосування препаратів, що призвели до порушення, продовжують (128, 129). Тому припинення АРТ через виникнення гепатотоксичності зазвичай не є необхідним за відсутності наступних симптомів: гіперчутливості (гарячка, лімфаденопатія, висипання), симптоматичного гепатиту (нудота, блювання, біль у животі або жовтяниця) чи підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові в >10 разів вище верхньої межі норми. Однак розвиток жовтяниці пов'язаний з тяжкою захворюваністю та смертністю, тому препарат(и), що спричинив(ли) її, слід відмінити (AIII) (130).

Основною проблемою при спалаху активності АЛТ є диференціація між ушкодженням печінки, індукованим лікарськими засобами, та реактивацією ВГВ, запального СВІС, виникненням резистентності ВГВ до лікарських засобів та сероконверсією HBeAg. При індукованому лікарським засобом ушкодженні печінки визначення препарату, застосування якого призвело до порушення, також є складним. Перегляд історії прийому лікарських засобів і проведення тестування на вміст у сироватці крові ДНК ВГВ, HBeAg, РНК ВІЛ та визначення показника кількості клітин CD4 може бути корисним у диференційній діагностиці. Гістологічне дослідження печінки також може допомогти відрізнити токсичний вплив лікарських засобів (наприклад, збільшення вмісту еозинофілів) від вірусного гепатиту (наприклад, запалення порталльної зони). При тяжкому загостренні або підозрі на резистентність ВГВ до лікарських засобів рекомендована консультація із спеціалістом-гепатологом. Слід розглянути інші причини відхилення від норми лабораторних показників функції печінки, включаючи вживання наркотиків або алкоголю, наявність інших вірусних інфекцій (ВГА, ВГС, ВГD, ВГE) та неалкогольного стеатогепатиту.

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Невдача анти-ВГВ терапії із застосуванням аналогів нуклеоз(т)идів визначається як відсутність первинної відповіді через 12 тижнів лікування (зниження ДНК ВГВ < 1 log<sub>10</sub>) у пацієнтів, які дотримувались рекомендованого режиму анти-ВГВ терапії, або як зростання рівня ДНК ВГВ більш ніж на 1 log<sub>10</sub> проти найнижчої межі визначеного рівня. У будь-якому випадку невдача лікування зазвичай пов'язана або з резистентністю ВГВ до лікарського засобу, якщо пацієнт отримує монотерапію із застосуванням ЗТС чи ФТС, або з недотриманням режиму терапії (3). За наявності резистентного до лікарських засобів ВГВ слід змінити схему лікування (AII). Існують окремі механізми резистентності до різних класів лікарських засобів проти ВГВ: L-нуклеозидів (телбівудину, ламівудину, емтрицитабіну), ациклічних фосфонатів/нуклеотидів (адефовіру, тенофовіру) та D-циклопентану, до якого належить лише ентекавір (деякі мутації, якими обумовлена резистентність до ентекавіру, призводять і до резистентності до L-нуклеозидів). Більшість фахівців рекомендують проведення тестування на медикаментозну резистентність ВГВ, оскільки це допоможе розрізнити відсутність прихильності від резистентності



до лікарських засобів, стане у нагоді при оцінюванні пацієнтів з невизначеним попереднім анамнезом щодо прийому лікарських засобів, відсутності інформації щодо препаратів, отримуваних пацієнтом раніше, оцінюванні різних шляхів резистентності до адефовіру та прогнозуванні рівня резистентності до ентекавіру (131). TDF нечасто асоціюється з наявністю клінічної резистентності, хоча були повідомлення про випадки повільної відповіді на лікування, як було зазначено вище. У таких випадках додавання ентекавіру призводило до пригнічення ДНК ВГВ при застосуванні TDF (132).

Монотерапія ВГВ-інфекції з використанням ЗТС або ФТС призводить до лікарсько-стійкого ВГВ і подальшого прогресування захворювання, тому ЗТС (ФТС) **не слід застосовувати** як єдиний активний препарат проти ВГВ у схемі АРТ (АІІ). Швидкість розвитку резистентності до ламівудину становить приблизно 20% на рік у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які отримують лише ламівудин проти ВГВ у схемі АРТ (133). До схеми слід додати тенофовір (АІ) (134–136). Оскільки пацієнти із ламівудин-резистентним ВГВ матимуть перехресну резистентність до інших L-нуклеозидів (телбівудину, емтрицитабіну) і часткову резистентність до ентекавіру, ці препарати **не слід застосовувати** у терапії пацієнтів із ламівудин-резистентним ВГВ (АІ). При лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок знадобиться коригування дози аналогів нуклеозидів відповідно до рекомендацій, зазначених в інструкції до застосування.

При невдачі лікування із застосуванням ентекавіру єдиним обґрунтованим вибором є заміна на TDF або TAF (+/- емтрицитабін або ламівудин) через ризик виникнення перехресної резистентності до інших L-нуклеозидів (телбівудину, ламівудину, емтрицитабіну) (АІ).

Людам з відсутністю відповіді на лікування ВГВ-інфекції із застосуванням пегільованого інтерферону-альфа можна призначати терапію з використанням аналогів нуклеоз(т)идів відповідно до рекомендацій, наведених вище (СІІІ).

При невдачі лікування із застосуванням TDF або TAF, зокрема у пацієнтів з досвідом лікування ЗТС або ФТС, можливою активною альтернативою може бути призначення ентекавіру, особливо за можливості використання його у високих дозах (СІІІ). Проте випадки резистентності до тенофовіру *in vivo* на сьогодні не виявлено.

Зниження рівня ДНК ВГВ може бути повільним, особливо за наявності дуже високих показників ДНК ВГВ до початку лікування. Рівень ДНК ВГВ зазвичай швидко знижується у пацієнтів, які отримують високоактивний лікарський засіб проти ВГВ із високим генетичним бар'єром до резистентності, як-от тенофовір, проте рівень ДНК ВГВ може бути визначальним упродовж декількох років (3). Таким чином, у людини із частковою вірусологічною відповіддю на тенофовір, яка дотримується режиму лікування, слід продовжувати подальше застосування препарату і проводити моніторинг рівня ДНК ВГВ (ВІІ). Повідомляли про покращення вірусологічної відповіді при додаванні ентекавіру до TDF; однак, чи потрібна така «інтенсифікація терапії», не встановлено (138). Втім, пацієнтів, які отримують менш потужні лікарські засоби із нижчим бар'єром резистентності, зокрема адефовір або L-нуклеозиди, та які мають часткову вірусологічну відповідь (зниження рівня ДНК HBV <2 log<sub>10</sub> від вихідного рівня через 24 тижні лікування), слід переводити на більш потужний режим – тенофовір з ФТС або ентекавіром (якщо пацієнт отримує адефовір) – через ризик розвитку резистентності (ВІІ).

#### *Особливі міркування щодо лікування термінальної стадії захворювання печінки*

Лікування людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які мають термінальну стадію захворювання печінки, слід проводити так само, як і лікування осіб з моноінфекцією ВГВ із термінальною стадією захворювання печінки, включаючи направлення до спеціаліста-гепатолога (АІІІ). Як і для пацієнтів з моноінфекцією, для людей із коінфекцією ВІЛ/ВГВ у термінальній стадії захворювання печінки призначення інтерферону-альфа протипоказано (АІ), тоді як аналоги нуклеоз(т)идів є безпечними та ефективними (АІ) (133, 139, 140). Усім пацієнтам

із асцитом слід провести парацентез для виключення розвитку спонтанного бактеріального перитоніту (141, 142). За наявності асциту слід обмежити споживання солі (< 2 г/добу), рекомендованим сечогінним засобом є спіронолактон у комбінації з фуросемідом (у співвідношенні 40 мг фуросеміду : 100 мг спіронолактону) (AI). Пацієнтам із спонтанним бактеріальним перитонітом в анамнезі, хворим на асцит із вмістом загального білка <1 г/дл, слід проводити профілактичну терапію для запобігання спонтанного бактеріального перитоніту із застосуванням антибіотиків для п/о застосування, як-от норфлуксацин (400 мг/добу), ципрофлоксацин (750 мг/тиждень) або триметоприм-сульфаметоксазол (подвійна доза, тобто 960 мг/добу) (AI) (143).

Езофагогастродуоденоскопію (ЕГД або ендоскопію верхнього відділу ШКТ) слід проводити усім пацієнтам із цирозом печінки при встановленні діагнозу, і надалі – через кожні 1–2 роки, для виявлення значного гастроєзофагеального варикозного розширення вен (див. рекомендації AASLD щодо гепатиту В 2018 року). При виявленні варикозного розширення вен пацієнтам слід призначати неселективні бета-блокатори, як-от надолол або пропранолол – лікарські засоби, які є основою як первинної, так і вторинної профілактики кровотечі з варикозних вен. Перев'язка варикозних вен стравоходу є ще одним профілактичним заходом, зокрема для пацієнтів з непереносимістю бета-блокаторів. При печінковій енцефалопатії призначають дієту із вмістом 40 г білка, дисахариди, що не всмоктуються, як-от лактулоза, та/або антибіотики, що не всмоктуються, як-от рифаксимін (3).

Люди з ВГВ-асоційованим цирозом печінки мають підвищений ризик ГЦК (144), тому їм слід проходити візуалізаційні дослідження кожні 6 місяців, як це рекомендовано при моноінфекції ВГВ (AI) (3). Вибір методу візуалізації (УЗД, КТ, МРТ) залежить від спеціалізації центру/лікаря та наявності у пацієнта цирозу печінки. Зазвичай УЗД є початковим методом дослідження (3). ГЦК може виникати і за відсутності цирозу печінки при ВГВ-інфекції, а коінфекція ВІЛ/ВГВ підвищує ризик виникнення ВГВ-асоційованої ГЦК (145), але доцільність частішого моніторингу пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ не досліджували, отже, цей метод не рекомендований через обмеженість доказових даних. Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ із декомпенсованим захворюванням печінки та/або ранньою стадією ГЦК є кандидатами для трансплантації печінки. ВІЛ-інфекція не є протипоказанням для трансплантації органів за умови отримання пацієнтом ефективної супресивної АРТ (146). Оскільки трансплантація не виліковує ВГВ-інфекцію, після трансплантації необхідним є призначення імуноглобуліну проти гепатиту В та подальше лікування інфекції ВГВ (AII).

### **Профілактика рецидиву**

Як було зазначено раніше, у більшості пацієнтів слід продовжувати терапію ВГВ (за винятком терапії із застосуванням пегільованого інтерферону-альфа) протягом періоду невизначеної тривалості/всього життя (AIII), оскільки після ефективного лікування можуть виникнути рецидиви, особливо у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4. Також були повідомлення про загострення гепатиту після припинення прийому ламівудину в осіб, які не пройшли повний курс лікування, і це можна екстраполювати на застосування інших лікарських засобів, активних проти ВГВ (100–102).

#### *Особливі міркування під час імуносупресивної терапії*

На фоні імуносупресивної терапії як при злоякісних новоутвореннях, так і при ревматологічних/аутоімунних захворюваннях може відбутися реактивація ВГВ-інфекції. Добре описані випадки реактивації ВГВ у людей з негативним ВІЛ-статусом та позитивним HBsAg/анти-HBc-статусом, які отримують імуномодуючу терапію (147, 148). Навіть серед людей з HBsAg-негативним/анти-HBc-позитивним статусом реактивація ВГВ відбувається у 8–18% осіб, які отримують імуносупресивні лікарські засоби проти раку (149), та в 1,7% осіб, які отримують лікування ревматологічних захворювань (150).

Якщо це не було зроблено раніше, люди з ВІЛ, які отримують імуносупресивну терапію, мають пройти тестування на HBsAg, анти-HBc та анти-HBs. Люди з позитивним результатом на HBsAg мають отримати лікування за схемою TDF або TAF плюс ЗТС або FTC (*див.* підрозділ «Особливості початку АРТ»). Оптимальний підхід для людей з HBsAg-негативним/анти-HBc-позитивним статусом не визначено. Втім, оскільки TDF або TAF плюс ЗТС або FTC є основою рекомендованої схеми АРТ, доцільно розпочати або модифікувати АРТ, додавши ці препарати, перед початком імуносупресивної, цитотоксичної або імуномодуючої терапії у людей з HBsAg-негативним/анти-HBc-позитивним статусом (**ВШ**). Якщо TDF або TAF/FTC не можуть бути використані у складі схеми лікування ВІЛ-інфекції, ці пацієнти разом з ефективною супресивною схемою АРТ можуть отримувати ентекавір для профілактики ВГВ або перебувати під наглядом і отримати ентекавір у разі появи ознак реактивації ВГВ (підвищення рівня ДНК ВГВ або серореверсія HBsAg) (**ВШ**). Варіант превентивної профілактики ентекавіром є кращим, якщо ДНК ВГВ виявляється або якщо імуносупресія є більш значною, наприклад, за наявності анти-CD20 антитіл (**АШ**) (151). Досліджень щодо визначення належної тривалості терапії не проводили, але Група з розробки настанови погоджується з рекомендацією AASLD з гепатиту В 2018 року щодо продовження лікування протягом 6 місяців після припинення імуносупресивної терапії та протягом 12 місяців за наявності анти-CD20 антитіл (**ВШ**) (19).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Вагітні жінки з ВІЛ мають пройти скринінг на ВГВ-інфекцію, можливим є виявлення вперше діагностованої коінфекції ВГВ (**АІ**) (152). Жінки, які живуть з ВІЛ, мають проходити тестування на HBsAg під час кожної вагітності, бажано у першому триместрі, навіть якщо вони були вакциновані або проходили тестування раніше (152). Пацієнткам з негативним результатом тестування на HBsAg та анти-HBs слід запропонувати вакцинацію від гепатиту В. Вагітні жінки з хронічною інфекцією ВГВ, які ще не отримали тузову вакцинацію проти ВГА, мають пройти скринінг на імунітет до інфекції ВГА. Якщо результати скринінгу на сумарні антитіла до ВГА негативний, вони мають пройти тузову вакцинацію проти ВГА (**АШ**) (153). За наявності симптоматичної гострої ВГВ-інфекції під час вагітності можливе призначення лише підтримувальної терапії, особливу увагу слід приділяти підтриманню належного рівня глюкози у крові та рівня згортання крові у межах норми. При гострій ВГВ-інфекції може підвищуватися ризик передчасних пологів та народження недоношеної дитини. Високий вміст ДНК ВГВ у матері корелює із перинатальною передачею ВГВ, зокрема із невдачею пасивно-активної імунопрофілактики ВГВ (154–157). Докладніше *див.* «Коінфекція вірусу гепатиту В/ВІЛ» у Рекомендаціях щодо використання антиретровірусних препаратів під час вагітності та Заходи для зниження перинатальної передачі ВІЛ у США.

Схеми АРТ, до складу яких входять препарати, активні як проти ВІЛ, так і проти ВГВ, рекомендовані для призначення всім людям з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, зокрема під час вагітності (**АШ**). TAF або TDF у комбінації з ЗТС або FTC є найкращою подвійною НІЗТ-основою для вагітних жінок з хронічною ВГВ-інфекцією (**АШ**) (153). Жінкам з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, які завагітніли під час вірусного пригнічення на фоні АРТ із вмістом TAF, можна запропонувати продовження прийому TAF або перехід з TAF на TDF (**ВШ**) (158). Деякі інші протівірусні препарати мають активність проти ВГВ, зокрема ентекавір, адефовір та телбівудин. Проте застосування цих препаратів під час вагітності не було досліджено належним чином через незначну вибірку для оцінювання загального ризику. На сьогодні їх використання у вагітних жінок з коінфекцією ВГВ/ВІЛ **не рекомендовано** (158). Після початку лікування ВГВ аналогами нуклеоз(т)идів та АРТ у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ лікування слід продовжувати необмежений час, тобто протягом усього життя.

Про випадки побічних реакцій під час вагітності, пов'язаних з будь-яким із зазначених АРВП або препаратів проти гепатиту В, у США слід повідомляти до Реєстру вагітностей під впливом АРВП (800-258-4263). Станом на січень 2018 року у Реєстрі вагітностей під впливом АРВП було зареєстровано 5008 випадків наслідків вагітності після впливу ЗТС у першому триместрі без жодних ознак підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку (див. [Проміжний звіт Реєстру вагітностей під впливом АРВП](#)). ЗТС добре переноситься вагітними жінками і є рекомендованим НІЗТ для застосування під час вагітності (АІІ) (153). Подібним чином, у 2785 випадках застосування/впливу ФТС у першому триместрі вагітності не було виявлено підвищення частоти виникнення вроджених вад розвитку. ФТС є рекомендованим НІЗТ і широко застосовується під час вагітності (ВІІ) (159). Загалом, у Реєстрі вагітностей під впливом АРВП було зареєстровано 3535 випадків впливу тенофовіру під час першого триместру вагітності, при цьому підвищення частоти виникнення випадків вроджених вад розвитку не спостерігали (158).

Було проведено декілька великих досліджень для оцінювання впливу тенофовіру під час вагітності. Не було виявлено жодних доказів того, що застосування TDF підвищує ризик виникнення вроджених вад розвитку. Загалом, наявні дані не вказують на зв'язок між прийомом TDF матір'ю та низькою масою тіла при народженні або гіпотрофією плода. Залишається певне занепокоєння щодо зв'язку між використанням матір'ю TDF і передчасними пологами, але доказові дані є неоднозначними; роль прийому супутніх лікарських засобів та наявність інших факторів, що впливають на перебіг пологів, потребують подальшого вивчення (153).

Було проведено оцінювання використання декількох інших АРВП з активністю проти гепатиту В, зокрема адефовіру і телбівудину, і виявлено, що вони не є тератогенними для тварин, але досвід застосування цих препаратів у першому триместрі вагітності людини обмежений. Ці препарати можуть бути включені до схеми лікування під час вагітності, якщо інші варіанти обґрунтовано не прийнятні, а прогнозована користь переважає ризики. Кожен з цих препаратів слід застосовувати лише на фоні повністю супресивної схеми АРТ через ризик розвитку резистентності до АРВП. Застосування ентекавіру було пов'язано з аномаліями скелету у щурів і кроликів, але лише при використанні високих токсичних для матері доз (див. інструкцію до застосування). Дані про застосування ентекавіру та адефовіру під час вагітності відсутні. Телбівудин, який отримували вагітні жінки з серопозитивним ВГВ/серонегативним ВІЛ протягом другого і третього триместру, мав добру переносимість, виникнення вроджених вад розвитку не спостерігали (160).

Застосування препаратів інтерферону-альфа не рекомендовано під час вагітності. Хоча вони не мають тератогенного впливу, їхнє застосування призвело до спонтанних абортів у мавп, тому їх не слід використовувати у терапії вагітних жінок через безпосередній прямий ефект пригнічення росту та антипроліферативну дію (АІІ) (161).

Новонародженим HBsAg-позитивними жінками слід ввести імуноглобулін проти гепатиту В та вакцину проти гепатиту В (першу з трьох доз) упродовж перших 12 годин життя (АІ). Другу і третю дозу вакцини слід вводити, відповідно, в 1 та 6 місяців життя (АІ). Новонародженим, маса тіла яких при першому зважуванні безпосередньо після пологів становить менше 2000 г, першу дозу вакцини проти гепатиту В слід ввести протягом 12 годин після пологів і розпочати турову вакцинацію з трьох доз вакцини проти гепатиту В за графіком: в 1 місяць, 2–3 місяці і 6 місяців (тобто загалом чотири дози: при народженні, в 1 місяць, 2–3 місяці і 6 місяців).

### Літературні джерела

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997;337(24):1733–1745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392700>.
2. Levine OS, Vlahov D, Koehler J, Cohn S, Spronk AM, Nelson KE. Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users: association with drug injection patterns. *Am J Epidemiol*. 1995;142(3):331–341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7631637>.

3. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261–283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566064>.
4. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546–1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231459>.
5. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530442>.
6. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006; 44(1 Suppl):S6–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352363>.
7. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S138–145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399813>.
8. Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV-HBV coinfection – a global challenge. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1749–1752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571198>.
9. Gomes C, Wong RJ, Gish RG. Global perspective on hepatitis B virus infections in the era of effective vaccines. *Clin Liver Dis*. 2019;23(3):383–399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31266615>.
10. Ghany MG, Perrillo R, Li R, et al. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):183–192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25010003>.
11. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975;292(15):771–774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1113797>.
12. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):992–1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7795104>.
13. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427–5434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833873>.
14. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):97–102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749665>.
15. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339(8799):952–955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1348798>.
16. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S45–55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399792>.
17. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-8):1–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802412>.



18. LeFevre ML, U. S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(1):58–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863637>.
19. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405329>.
20. Block TM, Locarnini S, McMahon BJ, Rehermann B, Peters MG. Use of current and new endpoints in the evaluation of experimental hepatitis B therapeutics. *Clin Infect Dis.* 2017;64(9):1283–1288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28200098>.
21. Mitka M. FDA: increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *JAMA.* 2013;310(16):1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150447>.
22. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Hepatology.* 2017;65(5):1451–1461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28027590>.
23. Palacios R, Mata R, Hidalgo A, et al. Very low prevalence and no clinical significance of occult hepatitis B in a cohort of HIV-infected patients with isolated anti-HBc seropositivity: the BHOI study. *HIV Clin Trials.* 2008;9(5):337–340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977722>.
24. Tien PC, Kovacs A, Bacchetti P, et al. Association between syphilis, antibodies to herpes simplex virus type 2, and recreational drug use and hepatitis B virus infection in the Women’s Interagency HIV Study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1363–1370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494914>.
25. Shire NJ, Rouster SD, Rajjicic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(3):869–875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213572>.
26. Witt MD, Lewis RJ, Rieg G, Seaberg EC, Rinaldo CR, Thio CL. Predictors of the isolated hepatitis B core antibody pattern in HIV-infected and uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):606–612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090927>.
27. Bhattacharya D, Tseng CH, Tate JP, et al. Isolated hepatitis B core antibody is associated with advanced hepatic fibrosis in HIV/HCV infection but not in HIV infection alone. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(1):e14–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829660>.
28. French AL, Operskalski E, Peters M, et al. Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of U.S. women. *J Infect Dis.* 2007;195(10):1437–1442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436223>.
29. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002–2003. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):750–753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714424>.
30. Filippini P, Coppola N, Pisapia R, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20(9):1253–1260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816553>.

31. Lo Re V, 3rd, Wertheimer B, Localio AR, et al. Incidence of transaminitis among HIV-infected patients with occult hepatitis B. *J Clin Virol.* 2008;43(1):32–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486540>.
32. Tsui JI, French AL, Seaberg EC, et al. Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):736–740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712758>.
33. Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern «anti-HBc alone»: report on a workshop. *J Med Virol.* 2000;62(4):450–455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074473>.
34. Ponde RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the «anti-HBc alone» serological profile. *Arch Virol.* 2010;155(2):149–158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091193>.
35. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(1):6–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512175>.
36. Juhl D, Knobloch JKM, Görg S, Hennig H. Comparison of two test strategies for clarification of reactive results for anti-HBc in blood donors. *Transfus Med Hemother.* 2016;43(1):37–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27022321>.
37. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis.* 2005;191(9):1435–1441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809901>.
38. Gandhi RT, Wurcel A, McGovern B, et al. Low prevalence of ongoing hepatitis B viremia in HIV-positive individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34(4):439–441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615664>.
39. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology.* 1999;29(4):1306–1310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10094979>.
40. Harris RA, Chen G, Lin WY, Shen FM, London WT, Evans AA. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Causes Control.* 2003;14(10):995–1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750539>.
41. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130(3):678–686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530509>.
42. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391218>.
43. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D’Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut.* 2008;57(1):84–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17715267>.
44. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002;35(6):1522–1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12029639>.



45. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1422–1427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618580>.
46. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1660–1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352870>.
47. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS*. 1997;11(5):597–606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108941>.
48. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921–1926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493258>.
49. Brau N, Fox RK, Xiao P, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007;47(4):527–537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692986>.
50. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2010;14(3):381–396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638020>.
51. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661–662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714720>.
52. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020–1022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21374666>.
53. Wandeler G, Mauron E, Atkinson A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HIV/HBV-coinfected patients on tenofovir therapy: relevance for screening strategies. *Journal of Hepatology*. 2019;71(2):274–280. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827819302260?via%3Dihub>.
54. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1544–1577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442120>.
55. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med*. 1986;315(4):209–214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2941687>.
56. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-16):1–33; quiz CE31–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159833>.
57. Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, et al. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984–2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):77–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532480>.
58. Piroth L, Launay O, Michel ML, et al. Vaccination against hepatitis B virus (HBV) in HIV-1-infected patients with isolated anti-HBV core antibody: the ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *J Infect Dis*. 2016; 213(11):1735–1742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768256>.

59. Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18(13):1161–1165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649616>.
60. Loke RH, Murray-Lyon IM, Coleman JC, Evans BA, Zuckerman AJ. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: an indicator of poor prognosis. *J Med Virol*. 1990;31(2):109–111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2143776>.
61. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS*. 1994;8(4):558–559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912087>.
62. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23(22):2902–2908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780739>.
63. Veiga AP, Casseb J, Duarte AJ. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. *Vaccine*. 2006;24(49-50):7124–7128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884833>.
64. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14(1):27–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532609>.
65. Keet IP, van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS*. 1992;6(5):509–510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1535502>.
66. Ristola MA, Vuola JM, Valle M, von Reyn CF. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. *Vaccine*. 2004;23(2):205–209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531038>.
67. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1478–1484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156488>.
68. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):1045–1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142673>.
69. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 1999;59(4):463–468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10534727>.
70. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31(1):230–234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613751>.
71. Anthony DD, Yonkers NL, Post AB, et al. Selective impairments in dendritic cell-associated function distinguish hepatitis C virus and HIV infection. *J Immunol*. 2004;172(8):4907–4916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067070>.
72. Sarobe P, Lasarte JJ, Casares N, et al. Abnormal priming of CD4(+) T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins. *J Virol*. 2002;76(10):5062–5070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11967322>.

73. Auffermann-Gretzinger S, Keeffe EB, Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood*. 2001;97(10):3171–3176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342445>.
74. Lee JH, Hong S, Im JH, Lee JS, Baek H, Kwon HY. Systematic review and meta-analysis of immune response of double dose of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine*. 2020;38(24):3995–4000. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20304928?via%3Dihub>.
75. Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccination and risk of hepatitis B infection in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24(4):545–555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487908>.
76. Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule – results of a post-marketing surveillance. *Vaccine*. 1997;15(4):349–352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9141203>.
77. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers: results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med*. 1986;105(3):356–360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2943202>.
78. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs. 40 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine*. 1997;15(4):353–356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9141204>.
79. Kim MJ, Nafziger AN, Harro CD, et al. Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. *Vaccine*. 2003;21(11–12):1174–1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559795>.
80. Chaiklang K, Wipasa J, Chaiwarith R, Praparattanapan J, Supparatpinyo K. Comparison of immunogenicity and safety of four doses and four double doses vs. standard doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2013;8(11):e80409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265819>.
81. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs. standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(14):1432–1440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486976>.
82. Halperin SA, Ward B, Cooper C, et al. Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18–55 years of age. *Vaccine*. 2012;30(15):2556–2563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22326642>.
83. Heyward WL, Kyle M, Blumenau J, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40–70 years of age. *Vaccine*. 2013;31(46):5300–5305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727002>.
84. Jackson S, Lentino J, Kopp J, et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine*. 2018;36(5):668–674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29289383>.
85. Weinberg A, Huang S, Fenton T, et al. Virologic and immunologic correlates with the magnitude of antibody responses to the hepatitis A vaccine in HIV-infected children on highly active antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(1):17–24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617848>.

86. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 10A:75S–83S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271546>.
87. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. 2022. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
88. van Bommel F, Wunsche T, Schurmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology.* 2002;36(2):507–508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12143063>.
89. Nunez M, Perez-Olmeda M, Diaz B, Rios P, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS.* 2002;16(17):2352–2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441815>.
90. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis.* 2002;186(12):1844–1847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447773>.
91. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS.* 2003;17(1):F7–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478090>.
92. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med.* 2003;348(2):177–178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519935>.
93. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology.* 2006;44(5):1110–1116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17058225>.
94. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(2):193–200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753684>.
95. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73(3):294–298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171740>.
96. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):196–206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404092>.
97. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):185–195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404091>.
98. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS.* 2010;24(6):857–865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216301>.



99. Bellini C, Keiser O, Chave JP, et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2009;10(1):12–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795964>.
100. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis.* 1999;28(5):1032–1035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452630>.
101. Proia LA, Ngui SL, Kaur S, Kessler HA, Trenholme GM. Reactivation of hepatitis B in patients with human immunodeficiency virus infection treated with combination antiretroviral therapy. *Am J Med.* 2000;108(3):249–251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10723980>.
102. Neau D, Schvoerer E, Robert D, et al. Hepatitis B exacerbation with a precore mutant virus following withdrawal of lamivudine in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Infect.* 2000;41(2):192–194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023772>.
103. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24(3):211–217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10969344>.
104. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS.* 2004;18(15):2039–2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577625>.
105. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998;75(3):347–354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455792>.
106. Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1304–1306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082511>.
107. Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatol Res.* 2016;46(5):489–491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297529>.
108. De Monte A, Courjon J, Anty R, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol.* 2016;78:27–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26967675>.
109. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215390>.
110. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2614–2621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582071>.
111. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med.* 2007;356(14):1445–1454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409326>.
112. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet.* 2001;358(9283):718–723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551579>.

113. Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2008;13(7):895–900. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043923>.
114. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875>.
115. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167–185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436845>.
116. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS.* 2014;28(13):1903–1910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25259702>.
117. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(5):530–537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627107>.
118. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology.* 2009;50(6):2001–2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937695>.
119. Lau GK. Does treatment with interferon-based therapy improve the natural history of chronic hepatitis B infection? *J Hepatol.* 2007;46(1):6–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17112628>.
120. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis.* 2004;39(1):129–132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15206064>.
121. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(3):213–227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997718>.
122. Crane M, Oliver B, Matthews G, et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2009;199(7):974–981. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231993>.
123. Pineda JA, Santos J, Rivero A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(4):925–932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276600>.
124. Neukam K, Mira JA, Collado A, et al. Liver toxicity of current antiretroviral regimens in HIV-infected patients with chronic viral hepatitis in a real-life setting: The HEPAVIR SEG-HEP Cohort. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848975>.
125. Hoffmann CJ, Charalambous S, Martin DJ, et al. Hepatitis B virus infection and response to antiretroviral therapy (ART) in a South African ART program. *Clin Infect Dis.* 2008;47(11):1479–1485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937580>.

126. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283(1):74–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632283>.
127. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS*. 2004;18(17):2277–2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577540>.
128. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34 Suppl 1:S21–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562855>.
129. Sherman KE, Shire NJ, Cernohous P, et al. Liver injury and changes in hepatitis C Virus (HCV) RNA load associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy for treatment-naïve HCV-HIV-coinfected patients: lopinavir-ritonavir versus nelfinavir. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1186–1195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163639>.
130. Reuben A. Hy's law. *Hepatology*. 2004;39(2):574–578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768020>.
131. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46(1):254–265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596850>.
132. Park ES, Lee AR, Kim DH, et al. Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2019;70(6):1093–1102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794889>.
133. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10534354>.
134. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS*. 2009;23(13):1707–1715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584701>.
135. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg-chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(1):54–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780875>.
136. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1445–1451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983801>.
137. Ze E, Baek EK, Lee JJ, et al. Long-term outcomes of two rescue therapies in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: combined lamivudine and adefovir, and 1-mg entecavir. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(3):267–273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320730>.
138. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Hare CB, et al. Resistance patterns and response to entecavir intensification among HIV-HBV-coinfected adults with persistent HBV viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(3):e96–99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005002>.



139. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(2):61–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654535>.
140. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1256–1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528035>.
141. Runyon BA, American Association for the Study of Liver Diseases. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651–1653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463403>.
142. Runyon BA, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(3):841–856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999706>.
143. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):595–598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887554>.
144. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997; 26(3 Suppl 1):34S–38S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305661>.
145. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: the French national Mortalitéé 2005 study. *J Hepatol*. 2009;50(4):736–745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231018>.
146. Miro JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A, Hospital Clinic OLT in HIV Working Group. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S140–145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352366>.
147. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742–1749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724827>.
148. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):527–531. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164839>.
149. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2765–2772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775967>.
150. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10274–10289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420955>.
151. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215–219; quiz e216–217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447850>.
152. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(1):1–31. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6701a1.htm>.

153. Panel on Treatment of HIV in Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2023. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal>.
154. del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, de Vries RR, Heijtkink RA. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepatol.* 1994;20(4):483–486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8051386>.
155. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis.* 1998;27(1):100–106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9675462>.
156. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009;190(9):489–492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19413519>.
157. Kubo A, Shlager L, Marks AR, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Intern Med.* 2014;160(12):828–835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862434>.
158. Panel on Treatment of HIV in Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Hepatitis B virus/HIV coinfection. 2023. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/special-populations-hepatitis-b-virus-hiv-coinfection?view=full>.
159. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2012. 2012. Available at: <http://www.apregistry.com>.
160. Han GR, Jiang HX, Wang CM, et al. Long-term safety and efficacy of telbivudine in infants born to mothers treated during the second or third trimesters of pregnancy. *J Viral Hepat.* 2017;24(6):514–521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28039902>.
161. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology.* 2005;65(6):807–811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186517>.

# Вірусний гепатит С

(останні зміни внесені 18 січня 2023 року; документ переглянуто 18 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

### Оцінювання рівня поширеності та захворюваності

Вірус гепатиту С (ВГС) – це оболонковий одноланцюговий РНК-вірус родини *Flaviviridae* з сімома відомими генотипами та 84 підтипами, з яких найпоширенішими у світі є генотипи 1 і 3 (1–3). Ця найпоширеніша інфекція, що передається через кров, у США є основною причиною захворюваності та смертності, пов'язаної з ураженням печінки, особливо серед людей, які живуть з ВІЛ. За підрахунками, у 2019 році глобальна поширеність хронічної інфекції ВГС становила 58 млн осіб (0,8% загального населення), що свідчить про зниження цього показника порівняно до попередніх даних 2015 року, коли цей показник становив 71 млн осіб (4). У США, за оновленими даними 2013–2016 років, приблизно 4,1 млн людей мали антитіла до ВГС (захворювання у минулому або наявність поточної інфекції; 1,7% усього дорослого населення), а 2,4 млн – позитивний результат на РНК ВГС (наявність поточної інфекції; 1% усього дорослого населення) (5). Дані порівняльного дослідження за період з 2003 по 2010 роки свідчать, що 4,6 млн людей мали антитіла до ВГС, а 3,5 млн – жили з поточною інфекцією ВГС (6). Ці дані оновленого оцінювання, що свідчать про нижчий рівень поширеності, відображають інтервальні тенденції, зокрема збільшення кількості вилікуваних завдяки новим варіантам лікування та підвищення рівня смертності через старіння. Однак ці тенденції можуть бути нівельовані збільшенням кількості нових випадків через опіїдну кризу в уразливих регіонах (7, 8). Незважаючи на різні практики епідагляду на рівні окремих штатів (9), дані епідагляду CDC за 2019 рік свідчать про регіональні відмінності у показниках захворюваності та поширеності, зростання показників у сільській місцевості, триваючу расову/етнічну нерівність та зміну демографічних показників, зокрема бімодальний розподіл інфекції з піками у віці 29 років і 59 років (10). Так само і показники смертності значною мірою відрізняються між штатами та округами (11).

Враховуючи спільні шляхи передачі ВІЛ та ВГС, оцінки тягаря ВГС-інфекції у людей з ВІЛ (коінфекції ВІЛ/ВГС) дуже різняться залежно від повноти проаналізованих баз даних. За даними глобального систематичного огляду і метааналізу результатів досліджень, опублікованих між 2002 і 2015 роками, загалом у світі було виявлено 2,3 млн випадків коінфекції, з яких 1,3 (58%) млн – серед ЛВНІ; це означає, що поширеність коінфекції ВГС серед людей, які живуть з ВІЛ, становить 6,2% (12). Порівняно до популяції неінфікованих ВІЛ людей, ймовірність інфікування ВГС у людей з ВІЛ є у шість разів вищою. Поширеність інфекції ВГС серед людей з ВІЛ розподіляється за такими підгрупами: ЛВНІ (82,4%), ЧСЧ (6,4%), вагітні жінки та особи, які зазнали гетеросексуального контакту, (2,4%) (12). Оціночна поширеність коінфекції ВГС у США (10) становить 21%, але значна варіабельність – від 6 до 30% – обумовлена розподілом факторів ризику передачі ВІЛ (13, 14). За підрахунками, у США від 62 до 80% ЛВНІ, які живуть з ВІЛ, також мають інфекцію ВГС (10).

Доступність високоефективних методів лікування інфекції ВГС сприяла впровадженню національних і глобальних ініціатив, спрямованих на загальну елімінацію ВГС із врахуванням осіб з високим ризиком, зокрема, з коінфекцією ВІЛ. Всесвітньою організацією охорони здоров'я було розроблено цілі щодо елімінації ВГС до 2030 року: діагностувати 90% людей з хронічною інфекцією ВГС та вилікувати 80% осіб із встановленим діагнозом (4). *Стратегічний план Відділу вірусних гепатитів CDC США до 2025 року* має на меті підвищити рівень ефективності лікування ВГС до >85% у період до 2030 року (15). Використання каскаду послуг з лікування ВГС показало, що існують постійні прогалини у досягненні вилікування, які охоплюють скринінг, початок та завершення лікування, а також профілактику повторного інфікування (16, 17). Станом на кінець 2019 року 15,2 (26,2%) млн з оціночного показника у 58 млн людей загалом у світі

знали про свій статус ВГС (18). Завдяки прогресу в прямій противірусній терапії 9,4 млн людей отримали лікування ВГС, переважно більшість з яких вилікували у період між 2015 і 2019 роками (18). Заходи із мікроелімінації, спрямовані на розширення послуг з лікування через впровадження профілактики серед людей, які живуть з ВІЛ, свідчать про ефективність у зниженні рівня захворюваності на ВГС (19–24).

### *Шляхи передачі*

Як ВІЛ, так і ВГС можуть передаватися шляхом черезшкірного (з порушенням цілісності шкіри) контакту із кров'ю або продуктами крові, статевим та перинатальним шляхом; однак відносний ризик передачі цими шляхами суттєво відрізняється (25). Порівняно до ВІЛ, ВГС має приблизно у 10 разів вищі показники контагіозності при черезшкірному контакті з кров'ю, і доведено, що він зберігає життєздатність у шприцах протягом декількох тижнів (26, 27). Передача через вживання наркотиків ін'єкційно залишається найпоширенішим шляхом інфікування у США, тоді як передача через контаміновані продукти крові на сьогодні є рідкісним явищем. Пов'язана з наданням медичної допомоги передача ВГС також може відбуватися через неналежне повторне використання парентеральних засобів та обладнання (28). До інших факторів, пов'язаних з інфікуванням ВГС, відносять випадкові професійні поранення контамінованими голками, інтраназальне вживання кокаїну, хронічний гемодіаліз і нанесення татуювання.

Численні спалахи гострої інфекції ВГС серед ЧСЧ свідчать про значний рівень інфікування статевим шляхом у цій групі. Фактори ризику включають незахищений приймаючий (рецептивний) анальний секс, використання секс-іграшок, неін'єкційне вживання рекреаційних наркотиків та наявність супутніх ІПСШ (29–32). Докази зростання захворюваності та поширеності ВГС серед ВІЛ-негативних чоловіків, які отримують послуги ДКП ВІЛ, призвели до розробки сучасних рекомендацій щодо моніторингу гострої інфекції ВГС та проведення регулярного тестування на ВГС у межах ДКП (33–35). Передачу ВГС гетеросексуальним шляхом відзначають нечасто, але люди, чий партнери мають коінфекцію ВІЛ/ВГС, зазнають більшого ризику інфікування (16, 36–38).

Перинатальну передачу ВГС-інфекції відзначають приблизно у 7 та 12% немовлят, народжених ВГС-серопозитивними і РНК-позитивними матерями без ВІЛ та з ВІЛ (39–41), відповідно, з можливим зниженням ризику передачі у жінок з ВІЛ, які отримують АРТ (42).

### **Клінічні прояви**

Як гостра, так і хронічна інфекція ВГС зазвичай супроводжується мінімальними симптомами або має безсимптомний перебіг. Менше ніж у 20% пацієнтів з гострою інфекцією спостерігають наявність характерних симптомів, включаючи субфебрильну температуру тіла, помірний біль у правому підребер'ї, нудоту, блювання, анорексію, потемніння сечі та жовтяницю. Несподіване підвищення рівня АЛТ або АСТ у сироватці крові може бути єдиною лабораторною ознакою наявності гострої та хронічної інфекції. Розпізнавання гострої інфекції ВГС у пацієнтів із вперше виявленим підвищенням рівня печінкових ферментів є клінічно важливим; ранній початок лікування ВГС може знизити ризик несприятливих наслідків та запобігти передачі інфекції іншим людям (лікування з метою профілактики) (43–45).

Цироз печінки розвивається у 20–40% пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС протягом 20 років після інфікування, хоча ризик дуже варіабельний у кожному конкретному випадку (46–48). До факторів ризику розвитку значного ураження печінки відносять старший вік на момент інфікування, чоловічу стать, наявність ожиріння та супутнє вживання алкоголю (47, 49). Коінфекція ВІЛ негативно впливає на перебіг ВГС-інфекції, що призводить до значного прискорення прогресування захворювання до цирозу печінки, особливо в осіб з вираженим імунодефіцитом (кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>) (50, 51). Крім того, у пацієнтів з коінфекцією та цирозом печінки захворювання швидше прогресує

до загрозових для життя наслідків, як-от термінальна стадія печінкової недостатності та ГЦК, ніж у людей з моноінфекцією ВГС (52, 53), навіть за умови досягнення в них вірусологічної супресії (54). Через значну поширеність і прискорене прогресування ВГС-інфекція була основною причиною не пов'язаної зі СНІДом смертності серед людей з ВІЛ до появи високоефективних ПППД (55–57). Окрім захворювань печінки, ВГС може бути пов'язаний із симптоматичними васкулітами внаслідок криоглобулінемії (переважно з ураженням шкіри або суглобів), захворюваннями нирок (мембранопроліферативний гломерулонефрит) та пізньою шкірною порфірією.

### Діагностика

При взятті під медичний нагляд у зв'язку з ВІЛ-інфекцією всі пацієнти мають пройти плановий скринінг на ВГС (АII). Початкове тестування на ВГС слід проводити за допомогою схваленого FDA ІФА, затвердженого для виявлення антитіл до ВГС (анти-ВГС) у крові (58, 59). Для серонегативних до ВГС осіб з груп ризику, зокрема ЧСЧ або ЛВНІ, тестування на антитіла до ВГС за допомогою схваленого FDA ІФА рекомендовано проводити щорічно або частіше, відповідно до клінічних проявів, ризикованої поведінки або наявності контакту (АII). Відповідно до рекомендації AASLD/IDSA щодо ВГС та настанови CDC з ДКП рекомендовано проводити серологічне тестування на ВГС у ЧСЧ, трансгендерних жінок і ЛВНІ при взятті під медичний нагляд та кожні 12 місяців (59, 60). Тестування нуклеїнової кислоти на РНК ВГС рекомендовано проводити за підозри на гостру інфекцію, у випадках з відомою попередньою інфекцією, яка минула спонтанно (спонтанний кліренс), або після проведеного лікування (АIII).

У людей з ВІЛ у рідкісних випадках (2–4%) можливим є отримання хибнонегативних результатів тестування на антитіла до ВГС (анти-ВГС), проте такі результати частіше спостерігають у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією (кількість клітин  $CD4 < 200$  клітин/ $mm^3$ ) (61). За наявності факторів ризику або підвищення рівня АЛТ слід проводити тестування на РНК ВГС. Крім того, отримання негативних результатів тестування на анти-ВГС можливе і при гострій інфекції. Під час гострої інфекції ВГС тривалість періоду «вікна» до сероконверсії дуже варіабельна і коливається від 2 тижнів до понад 24 тижнів (62, 63), при цьому у більшості осіб відповідь антитіл виявляють на 8–12-му тижні. Рівні АЛТ у сироватці крові часто підвищені на початку інфікування ВГС, і високий рівень АЛТ свідчить про необхідність проведення тестування на РНК ВГС, якщо було отримано негативні або невизначені результати серологічного тестування в осіб, що належать до групи ризику інфікування ВГС (64).

Особи з позитивним результатом на антитіла до ВГС мають пройти додаткове діагностичне тестування за допомогою чутливого кількісного аналізу для визначення рівня РНК ВГС у плазмі крові та підтвердження наявності поточної інфекції (AI). Для спрощення діагностики бажано проводити визначення РНК ВГС автоматично з використанням зразків сироватки крові, що залишилися після тестування на антитіла до ВГС (65). Повторне інфікування може відбутися як у серопозитивних осіб, в яких інфекція минула спонтанно, так і у людей, які досягли СВВ на лікування. Для діагностики нового випадку активної інфекції в таких осіб необхідно провести тестування на РНК ВГС (AII).

### Запобігання зараженню

Основним шляхом передачі ВГС є контакт з кров'ю, найчастіше через спільне використання ін'єкційного інструментарію або особистого приладдя (наприклад «cookers», ємностей для приготування, фільтрів або води), якими вже скористалася інфікована ВГС людина. Профілактичні заходи для ЛВНІ включають впровадження програм зі зменшення шкоди з терапією агоністами опіюїдів і програмами обміну шприців для уникнення повторного або спільного використання шприців, голочок, води, вати та інших засобів для приготування наркотиків (66, 67). Доведено, що програми обміну голочок і шприців та замісна підтримувальна терапія знижують ризик інфікування ВГС серед ЛВНІ (67, 68). ВГС також

може передаватися статевим шляхом, особливо серед ЧСЧ з ВІЛ (69). До факторів ризику інфікування ВГС статевим шляхом відносять незахищений анально-рецептивний статевий акт, фістинг, спільне використання секс-іграшок, наявність виразкових ППСШ, а також вживання метамфетаміну або інших препаратів (ін'єкційно чи в інший спосіб), що підвищують сексуальну активність (70, 71).

Пацієнтів слід проконсультувати щодо ризику інфікування ВГС статевим шляхом (АІІ). За наявності декількох сексуальних партнерів або ППСШ слід рекомендувати використовувати бар'єрні засоби захисту для зниження ризику поширення ППСШ, зокрема інфекції ВГС (АІІ).

### Профілактика захворювання

Вакцини або рекомендованої ПКП для запобігання інфікуванню ВГС не існує (72, 73). Після гострої інфекції ВГС розвиток хронічної інфекції можна попередити завдяки призначенню противірусного лікування протягом перших 6–12 місяців після інфікування; високі показники кліренсу вірусу спостерігали при лікуванні під час гострої фази інфекції ВГС (74, 75).

Оскільки більшість пацієнтів з гострою інфекцією ВГС можуть передавати інфекцію іншим особам і належать до групи ризику втрати з-під нагляду, їм слід запропонувати негайне лікування за тими ж схемами, що рекомендовані для лікування хронічного вірусного гепатиту С (АІІІ) (44, 76). Специфічні схеми лікування гострої інфекції такі саме, як і схеми, рекомендовані при хронічній інфекції ВГС, їх детально описано у підрозділі «Лікування».

Люди з інфекцією ВГС мають пройти тестування на наявність попередньої або супутньої інфекції ВГВ, оскільки коінфекція з ВГВ асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання (АІІ). Особи з відсутністю імунітету до інфекції ВГВ мають бути вакциновані проти ВГВ (див. розділ «Вірусний гепатит В») (АІІ). Подібним чином, оскільки гостра інфекція ВГА має більшу ймовірність бути фульмінантною в осіб з інфекцією ВГС (77), ці пацієнти мають пройти скринінг на наявність імунітету (IgG або сумарні антитіла до ВГА) та, за відсутності імунітету, – отримати щеплення проти ВГА (АІІ).

Люди з ВГС мають бути проконсультовані щодо методів запобігання пошкодженню печінки шляхом відмови від вживання алкоголю (оскільки алкоголь прискорює прогресування захворювання печінки), обмеження застосування потенційно гепатотоксичних лікарських засобів (наприклад, ацетамінофен слід обмежити до <2 г/добу при використанні в осіб з гострою інфекцією або на стадії фіброзу/цирозу печінки), а також уникнення прийому препаратів і добавок заліза за відсутності документально підтвердженого дефіциту заліза (78).

Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГС із цирозом печінки мають ризик виникнення загрозливих для життя ускладнень; їх лікування слід проводити із залученням гастроентеролога або гепатолога. Зокрема, особи з цирозом печінки мають проходити регулярний скринінг на ГЦК; у чинних настановах рекомендовано проводити УЗД з інтервалом у 6 місяців, хоча оптимальну стратегію скринінгу не визначено (АІІІ) (79). Через відносно низьку специфічність і чутливість визначення сироваткового альфа-фетопротеїну є доповненням до УЗД, але не має бути єдиним методом скринінгу (79). ВІЛ-інфекція не є протипоказанням до трансплантації печінки; відповідно, в коінфікованих пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки та/або ранньою стадією ГЦК можна розглядати трансплантацію у спеціалізованих центрах трансплантації.

Хоча раніше дослідження були зосереджені на потенційному ураженні печінки, пов'язаному з прийомом окремих АРВП, за результатами нещодавніх досліджень було виявлено, що ефективне лікування ВІЛ-інфекції асоціюється зі зниженням ризику прогресування захворювання печінки у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, хоча й не до такого рівня, як в осіб з ВГС-інфекцією без ВІЛ (54, 80). Пацієнти з коінфекцією ВІЛ/ВГС мають отримувати АРТ відповідно до Настанови із застосування антиретровірусних препаратів у дорослих та підлітків з ВІЛ-інфекцією.

## Лікування

### Вступ

Стандартизовані схеми протівірусної терапії прямої дії для лікування ВГС-інфекції включають один з двох пангенотипних, високоефективних і добре переносимих режимів протівірусного лікування, що є найкращим варіантом терапії ВГС-інфекції майже для всіх людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС. Клініцисти можуть звернутися до [найновіших рекомендацій AASLD/IDSA щодо лікування ВГС](#).

Цілі терапії, схеми лікування та параметри моніторингу для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС подібні до рекомендованих для пацієнтів з моноінфекцією ВГС. Проте історично склалося так, що людей з ВІЛ-інфекцією вважали «особливою групою» щодо лікування ВГС. Таке визначення було пов'язане з нижчими показниками відповіді на лікування із застосуванням інтерферону у людей з ВІЛ (81, 82). Поява перших схем із вмістом ПППД сприяла скороченню різниці у відповіді на лікування, але все ще потребувало особливої уваги питання значної взаємодії між лікарськими засобами, і, за деяких обставин, виникала необхідність подовження тривалості лікування.

Впровадження спрощених підходів сприяло залученню до лікування ВГС лікарів загальної практики (неспеціалізованих) та підвищенню рівня охоплення лікуванням більшості людей з інфекцією ВГС. Загалом, спрощені підходи до лікування ВГС застосовують у пацієнтів, які не мають цирозу печінки і раніше не отримували лікування, вони включають мінімальне базове тестування (без визначення генотипу), використання стандартизованих пангенотипних схем, відсутність тестування під час лікування та особистого спостереження, а також обмежений подальший моніторинг для підтвердження СВВ.

На сьогодні визначено декілька факторів, що дозволяють включити людей з ВІЛ до лікування ВГС за спрощеними рекомендаціями. Поява схем АРТ на основі невідсиленних інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази (ПІІ) усунула клінічно значущі взаємодії АРВП із сучасними схемами ПППД першого ряду. Крім того, покращений профіль безпеки тенофовіру алафенаміду (ТАФ) у поєднанні з даними про безпеку підсиленних схем АРТ при одночасному застосуванні з ПППД у більшості випадків дозволяє уникнути необхідності проведення посиленого моніторингу токсичності у людей з ВІЛ. Нарешті, накопичення даних щодо клінічної ефективності та необхідність розширення доступу до лікування уможливило використання у людей, які живуть з ВІЛ, більш простих стандартизованих підходів до лікування, спочатку перевірених у популяціях людей з моноінфекцією ВГС. Враховуючи ці зміни та появу пангенотипних схем лікування ПППД, терапію ВГС можна проводити за спрощеними протоколами для більшості людей, які живуть з ВІЛ.

Опубліковані дані клінічних випробувань безпосередньо свідчать на підтримку спрощеного підходу до лікування ВГС, зокрема для людей з ВІЛ. У дослідженні A5360 (MINMON) Групи клінічних досліджень СНІДу (AIDS Clinical Trial Groups, ACTG) оцінювали підхід, що складався з обмеженого базового тестування та призначення повної схеми лікування із застосуванням 84 таблеток софосбувіру/велпатасвіру (впродовж 12 тижнів) 399 учасникам, зокрема 166 особам з коінфекцією ВІЛ (83). Всі учасники раніше не отримували лікування ВГС, припустимою біла наявність компенсованого цирозу печінки, генотипування ВГС перед початком лікування не проводили. Лабораторний моніторинг під час дослідження та особисте спостереження не проводили. СВВ через 12 тижнів після лікування (СВВ12) становила 95% загалом (95% ДІ: 92,4–96,7%) та 95% у підгрупі людей з ВІЛ (157/166).

У дослідженні SMART-C учасників було рандомізовано або для стандартного 8-тижневого лікування із застосуванням глекапревіру/пібрентасвіру (n=127), що включало особисте спостереження на 4- та 8-му тижнях з необхідністю поповнення запасу лікарських засобів на 4-му тижні, або для спрощеного підходу (n=253), який не передбачав відвідувань лікаря під час лікування, із наданням повного необхідного обсягу лікарських засобів на початку лікування (84). Осіб, які раніше отримували лікування ВГС або мали цироз печінки, було виключено, і лише невелику кількість людей з ВІЛ (n=27) було включено до дослідження. За даними модифікованого аналізу «intention-to-treat» (за винятком випадків втрати



з подальшого спостереження та відсутності результатів СВВ12), використання спрощеного підходу з досягненням СВВ12 у 97% (233/241) не поступається застосуванню стандартного підходу із результатом у 98% (121/123). Не було виявлено різниці у відповіді на лікування залежно від ВІЛ-статусу.

### **Оцінювання перед початком лікування та моніторинг**

Перед початком лікування ВГС оцінювання готовності пацієнта до терапії має бути завершено, з урахуванням очікуваної відповідної прихильності, проте не слід відмовлятися від лікування ВГС із застосуванням ПППД лише через підозру щодо недостатньої прихильності до терапії ВІЛ або наявність нелікованої ВІЛ-інфекції (**ВІІ**). Доказові дані свідчать, що вимоги дотримання режиму лікування ВГС є простішими, ніж необхідний рівень прихильності для підтримки вірусологічної супресії ВІЛ (85–87). Крім того, незважаючи на відсутність контролю над ВІЛ, пацієнти можуть бути додатково вмотивовані перспективою одужання від інфекції ВГС, таким чином підвищуючи ймовірність успішного лікування.

Людам з ВІЛ може бути рекомендовано проведення додаткового оцінювання, якщо отриманий показник FIB-4 (1,45–3,25) не дозволяє визначити стадію фіброзу, особливо при підозрі на цироз печінки (**ВІІ**). Проведення додаткових аналізів крові або сироватки для визначення стадії фіброзу **не рекомендовано**, оскільки вони мають незначну перевагу порівняно до FIB-4 (**ВІІ**) (88, 89).

За можливості, рекомендованим є використання неінвазивних ультразвукових методів (наприклад, еластографії зсувних хвиль або віброконтрольованої транзиторної еластографії) або методів візуалізації (наприклад, магнітно-резонансної еластографії) (**ВІІ**). Проведення біопсії печінки для визначення стадії фіброзу, пов'язаного з інфекцією ВГС, **більше не рекомендовано**, якщо немає інших показань для її проведення (**АІІ**). Не слід відмовлятися від лікування, якщо доступ до додаткових методів визначення стадії фіброзу відсутній (**АІІІ**).

### **Спрощений підхід до лікування ВГС**

Чинні рекомендації AASLD/IDSA щодо спрощеного лікування ВГС у дорослих (без цирозу печінки або з компенсованим цирозом) виключають людей з ВІЛ-інфекцією. Групою з розробки настанови з профілактики та лікування ОІ у дорослих та підлітків з ВІЛ рекомендовано підхід, який дозволяє більшості людей з ВІЛ претендувати на спрощене лікування ВГС. Цей спрощений підхід є доцільним, за винятком певних категорій людей з ВІЛ, які мають стани, зазначені у вставці 1. У цих випадках передбачено застосування певних схем АРТ зі значними міжлікарськими взаємодіями з АРВП (*див. нижче*).

#### **Вставка 1. Характеристики людей з ВІЛ, яким не рекомендовано призначення спрощеного лікування ВГС<sup>а</sup>**

1. Наявність попереднього лікування ВГС (повторне інфікування після попереднього успішного лікування не є винятком).
2. Наявність декомпенсованого цирозу печінки<sup>б</sup>.
3. Отримання режиму із вмістом TDF при показнику рШКФ < 60 мл/хв.
4. Отримання АРТ за схемою із вмістом ефавіренцу, етравірину, невірапіну або посилених ІІІ ВІЛ-1<sup>в</sup>.
5. Наявність нелікованої хронічної інфекції ВГВ.
6. Вагітність.

**Примітка.** <sup>а</sup>Люди з коінфекцією ВІЛ та ВГС, які відповідають цим критеріям виключення, мають отримати лікування ВГС відповідно до стандартних підходів (*див. [Настанову AASLD/IDSA з лікування ВГС](#)*).

<sup>б</sup>Включаючи, але не обмежуючись наявністю поточної або попередньої кровотечі з варикозно розширених вен, асцитом або печінковою енцефалопатією.

<sup>в</sup>Люди з ВІЛ, які отримують АРТ з посиленими ІІІ, не підходять для лікування глекапревіром/пібрентасвіром і можуть потребувати моніторингу під час лікування.

Обмежене оцінювання перед початком лікування для людей з ВІЛ по суті є подібним до такого для неінфікованих ВІЛ осіб, які мають право на спрощений підхід (вставка 2) (**АІІ**). Ключовими компонентами є підтвердження активної інфекції ВГС та проведення початкового оцінювання стадії фіброзу печінки. Визначення генотипу ВГС перед лікуванням не є необхідним для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, за винятком осіб з компенсованим цирозом печінки, в яких планується призначення лікування софосбувіром/велпатасвіром. У цьому випадку, якщо виявлено інфекцію ВГС генотипу 3, перед початком лікування софосбувіром/велпатасвіром необхідно провести додаткове тестування для виявлення резистентності і заміни схеми. Слід зазначити, що визначення параметрів ВІЛ (наприклад, рівня РНК ВІЛ або кількості клітин CD4) не є необхідною умовою при оцінюванні можливості застосування спрощеного підходу. Ефективність лікування ВГС із застосуванням ПППД не знижується при нижчій кількості клітин CD4 (90–92).

#### **Вставка 2. Оцінювання перед призначенням лікування за спрощеним підходом**

1. Креатинін, функціональні печінкові проби та загальний аналіз крові.
2. РНК ВГС.
3. Поверхневий антиген вірусу гепатиту В.
4. Початкове визначення стадії фіброзу печінки за допомогою FIB-4 ([калькулятор FIB-4](#))<sup>a</sup>.
5. Огляд лікарських засобів та визначення ризику виникнення взаємодії.
6. Визначення генотипу ВГС є необхідним за наявності цирозу печінки.

**Примітка.** <sup>a</sup>Якщо отриманий показник FIB-4 не дозволяє визначити стадію фіброзу, може знадобитися проведення додаткового тестування (*див.* текст вище).

#### **Взаємодії лікарських засобів**

Ризик виникнення взаємодії лікарських засобів між АРВП та ПППД для лікування інфекції ВГС у людей з ВІЛ є нижчим при використанні у схемах АРТ першого ряду непідсилених ППІ і ТАФ (93). Повний огляд можливих медикаментозних взаємодій між АРВП та противірусними препаратами для лікування гепатиту С наведено у розділі [«Коінфекція вірусу гепатиту С/ВІЛ»](#) Настанови із застосування антиретровірусних препаратів у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ. Клінічно значущі взаємодії, що стосуються рекомендованих схем лікування із застосуванням ПППД, наведено нижче і у таблиці 4 додатку.

Одночасне застосування ефавіренцу призводить до значного зниження концентрації глекапревіру, пібрентасвіру та велпатасвіру (94, 95). У людей з ВІЛ, які приймають ефавіренц, не можна застосовувати спрощений підхід до лікування ВГС з використанням ПППД (*див.* вставку 1); зазвичай вони потребують зміни АРВП перед початком лікування ВГС із застосуванням ПППД (**АІІ**).

Враховуючи схожі фармакологічні профілі, зокрема індукцію ферментів цитохрому Р450 (СYP), також не рекомендовано одночасне застосування невірапіну та етравірину з ПППД для лікування ВГС, включаючи глекапревір/пібрентасвір і софосбувір/велпатасвір (**АІІ**).

Посилені ритонавіром або кобіцистатом ППІ значно підвищують концентрацію глекапревіру та пібрентасвіру (94); людей з ВІЛ, які отримують схеми АРТ на основі посилених ППІ, не було залучено до реєстраційних досліджень із застосування глекапревіру/пібрентасвіру, і одночасне застосування цих лікарських засобів не рекомендовано (**ВІІ**) (96). Посилені ППІ також підвищують концентрацію велпатасвіру, який, зі свого боку, підвищує концентрацію тенофовіру в плазмі крові, особливо при застосуванні TDF (95). Людей з ВІЛ, які отримували посилені схеми АРТ, було включено до реєстраційних досліджень софосбувіру/велпатасвіру; при застосуванні цієї комбінації не було виявлено підвищення частоти виникнення ускладнень (97).

Враховуючи наведені міркування, софосбувір/велпатасвір можна призначати разом зі схемами посиленої АРТ (**АІ**); перевагу слід надавати застосуванню схем на основі ТАФ. Люди, які отримують посилені схеми АРТ із вмістом TDF, не відповідають критеріям для спрощеного лікування ВГС, якщо показник рШКФ в них становить <60 мл/хв, через необхідність проведення моніторингу лікування (**АІ**).

### Огляд основних взаємодій лікарських засобів між АРВП і протівірусними препаратами для лікування ВГС

АРВП	Глекапревір/пібрентасвір	Софосбувір/велпатасвір
EFV, ETR, NVP та інші потужні індуктори CYP 3A4 і P-gp	Значне зниження концентрації глекапревіру та пібрентасвіру ( <b>слід уникати спільного застосування</b> )	Значне зниження концентрації велпатасвіру ( <b>слід уникати спільного застосування</b> )
ІІ/г, ІІ/с, невідсилений АТV	Значне підвищення концентрації глекапревіру та пібрентасвіру ( <b>слід уникати спільного застосування</b> )	Посилені ІІ можуть підвищувати концентрацію велпатасвіру, але виникнення значних побічних реакцій у клінічних дослідженнях не спостерігали  Можливе спільне застосування
TDF, TAF	Можливе спільне застосування	Перевагу слід надавати ТАФ  Якщо TDF застосовують з посиленням ІІ при рШКФ<60 мл/хв, рекомендовано проведення моніторингу
RPV, DOR, EVG/с, RAL, BIC, DTG, ABC, FTC, ЗТС, MVC	Можливе спільне застосування	Можливе спільне застосування

**Примітка.** ЗТС – ламівудин; ABC – абакавір; АТV – атазанавір; BIC – біктегравір; DOR – доравірин; DTG – долутегравір; EFV – ефавіренц; ETR – етравірин; EVG/с – елвітегравір/кобіцистат; FTC – емтрицитабін; MVC – маравірок; NVP – невірапін; ІІ/с – ІІ/кобіцистат; ІІ/г – ІІ/ритонавір; P-gp – р-глікопротеїн; RAL – ралтегравір; RPV – рилпівірин; TAF – тенофовіру алафенамід; TDF – тенофовіру дизопроксилу фумарат.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами етравірин, біктегравір, маравірок не зареєстровані.

### Схеми лікування ВГС

Для осіб, які раніше не отримували лікування ВГС і **не мають цирозу печінки**, рекомендовано застосування наступних схем лікування ПППД:

- Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (таблетки, 100 мг/40 мг), по три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (**АІ**); *або*
- Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (таблетки, 400 мг/100 мг), по одній таблетці один раз на добу протягом 12 тижнів (**АІ**).

Як зазначено у вставці 1, ці рекомендації не стосуються пацієнтів з попереднім лікуванням ВГС в анамнезі, оскільки деякі з них можуть потребувати призначення інших комбінацій ПППД та/або консультації з фахівцем. Особи, які відповідають іншим критеріям, наведеним у вставці 1, мають отримати лікування відповідно до стандартних (не спрощених) підходів. Клініцисти можуть звернутися до найновіших рекомендацій з лікування ВГС.

У ході реєстраційних досліджень було отримано первинні дані, що підтверджують ефективність та безпечність застосування двох рекомендованих схем лікування у людей з ВІЛ. У дослідженні ASTRAL-5 106 людей з ВІЛ отримували софосбувір/велпатасвір без рибавіріну протягом 12 тижнів, зокрема 19 осіб – із цирозом печінки (97). За результатами аналізу «intention-to-treat» показник СВВ12 становив 95%, і лише два з п'яти випадків невдачі лікування були пов'язані з підтвердженим вірусним рецидивом. Всі учасники з цирозом печінки були виліковані. В дослідженні EXPEDITION-2 у 153 людей з ВІЛ оцінювали ефективність застосування глекапревіру/пібрентасвіру в дозі 300 мг/120 мг, тривалість лікування яких визначали за статусом цирозу печінки: 137 учасників без цирозу печінки отримували лікування протягом 8 тижнів, а 16 – з цирозом печінки – протягом 12 тижнів (96). За даними аналізу «intention-to-treat», показник СВВ12 становив 98%, зокрема у 135 з 137 учасників без цирозу та в 15 з 16 учасників із цирозом печінки. Єдиною підтвердженою вірусологічною невдачею був випадок вірусологічного прориву на 8-му тижні в учасника з ВГС генотипу 3 і цирозом печінки. При застосуванні обох схем з ПППД було відзначено добру переносимість із низькою частотою припинення лікування та відсутністю загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням.

**Якщо наявний компенсований цироз печінки** і планується застосування схеми лікування з комбінацією софосбувір/велпатасвір, перед початком лікування рекомендовано проведення генотипування ВГС (АII). Якщо виявлено ВГС генотипу 3, може знадобитися проведення тестування на резистентність NS5A та модифікація схеми лікування софосбувіром/велпатасвіром або призначення альтернативної схеми терапії (для отримання додаткової інформації *див. рекомендації з лікування ВГС*). Для всіх інших генотипів або при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру (незалежно від генотипу) за наявності компенсованого цирозу печінки модифікація схеми лікування не потрібна (АIII). Рекомендація нижчого ранжування щодо тривалості застосування глекапревіру/пібрентасвіру протягом 8 тижнів при цирозі печінки зумовлена відсутністю проспективних досліджень, в яких би оцінювали такий термін лікування у людей з ВІЛ та цирозом печінки; у таких випадках можна застосовувати глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів (СI). В дослідженні EXPEDITION-8 у 343 учасників з компенсованим цирозом печінки без ВІЛ оцінювали застосування глекапревіру/пібрентасвіру впродовж 8 тижнів (98). За результатами аналізу «intention-to-treat» показник СВВ12 становив 98% та >99% при аналізі за протоколом дослідження. Було виявлено лише один випадок вірусологічної невдачі при інфекції ВГС генотипу 3, а показник СВВ12 при аналізі за протоколом дослідження у цій групі становив 98% (60/61). Нещодавно було представлено дані реального досвіду застосування 8-тижневого курсу глекапревіру/пібрентасвіру при цирозі печінки із залученням невеликої кількості людей з ВІЛ (99). З 20 людей із ВІЛ, які отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром протягом 8 тижнів, 19 з 20 осіб досягли СВВ без підтвердженої вірусологічної невдачі.

### ***Лікування специфічних випадків***

#### ***Лікування гострої інфекції ВГС***

Люди з ВІЛ належать до групи ризику гострої інфекції ВГС. Враховуючи наслідки для громадського здоров'я, пов'язані зі зниженням ризику подальшої передачі, а також користь для людини, лікування ВГС у цій групі населення слід розпочинати якомога швидше (АIII) (21, 44, 100). Спрощені схеми лікування, наведені вище, рекомендовані до застосування при гострій інфекції ВГС (АII); в даний час тривають дослідження щодо скорочення тривалості терапії. Пацієнтів, які досягли вірусного кліренсу спонтанно або внаслідок лікування, слід проконсультувати щодо ризиків повторного інфікування.

#### ***Повторне лікування після попередньої невдачі із застосуванням ПППД***

Незважаючи на високі показники ефективності лікування, обумовлені застосуванням сучасних схем терапії ПППД, використання таких схем неминуче супроводжуватиметься помітною кількістю випадків невдачі лікування. Людей з ВІЛ не було включено до реєстраційного дослідження з використання софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру при



повторному лікуванні інфекції ВГС (101); їх також не було залучено до початкових проспективних досліджень із застосування глекапревіру/пібрентасвіру або софосбувіру у комбінації з глекапревіром/пібрентасвіром в осіб із попереднім лікуванням ВГС з використанням інгібітору NS5A, що призвело до невдачі терапії (102, 103). До подальшого проспективного дослідження, в якому порівнювали 12-тижневу і 16-тижневу тривалість лікування із застосуванням комбінації глекапревір/пібрентасвір за наявності попередньої невдачі лікування ВГС генотипу 1 софосбувіром у комбінації з інгібітором NS5A, було залучено невелику кількість людей з ВІЛ (~5%) (104). Аналогічно, в опублікованих даних реального досвіду повторного лікування за умови попередньої невдачі терапії із застосуванням ПППД було недостатньо охоплено когорту людей з ВІЛ (усього <5%, окрім одного випадку із залученням 15%) (105–108).

Враховуючи досвід початкової терапії інфекції ВГС із застосуванням ПППД, коли відзначають майже ідентичні результати у людей з ВІЛ та в осіб з моноінфекцією ВГС, підходи до лікування при невдачі лікування із застосуванням ПППД мають бути подібними до таких при лікуванні людей з моноінфекцією ВГС (АІІ). Для отримання актуальних рекомендацій клініцисти можуть звернутися до найновіших [рекомендацій з лікування ВГС](#).

### **Лабораторний моніторинг та спостереження після лікування**

Проведення лабораторного моніторингу під час лікування не є обов'язковим для пацієнтів, які відповідають критеріям спрощеного підходу до лікування. Однак деякі пацієнти можуть потребувати визначення та документування рівня РНК ВГС на 4-му тижні терапії перед поповненням запасу лікарських засобів, необхідним для ефективного завершення терапії.

Слід обов'язково задокументувати досягнення СВВ (результат тестування на РНК ВГС нижче за межі кількісного визначення) принаймні через 12 тижнів після завершення терапії, тобто СВВ12 (АІ). Пацієнти без цирозу печінки, які досягли СВВ, не потребують постійного моніторингу захворювання печінки.

В осіб, які постійно практикують ризиковану поведінку, слід проводити періодичне обстеження для виявлення повторного інфікування ВГС шляхом тестування на РНК ВГС щонайменше один раз на рік або частіше, залежно від клінічних обставин (наприклад, при встановленні нового діагнозу ППСШ або підвищенні рівня печінкових ферментів) (АІІ).

У випадках цирозу печінки скринінг на ГЦК за допомогою УЗД печінки слід проводити кожні 6 місяців безстроково (ВІІ).

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

У вагітних, зокрема з ВІЛ-інфекцією, слід проводити тестування на інфекцію ВГС для забезпечення належного лікування жінок під час вагітності та після пологів, а також для забезпечення виявлення і моніторингу новонароджених, які належать до групи ризику щодо передачі інфекції (АІІІ) (109).

Рівень перинатальної передачі становить приблизно 7% для новонароджених від матерів без ВІЛ і 12% для новонароджених від матерів з ВІЛ (35, 39, 110). Значною мірою через опіюїдну епідемію сьогодні народжується більше дітей від вагітних жінок з інфекцією ВГС, ніж будь-коли раніше (111, 112); таким чином, проведення загального скринінгу на ВГС у вагітних жінок під час кожної вагітності, незалежно від ВІЛ-статусу, на сьогодні є стандартом надання медичної допомоги (113). При догляді за немовлям поінформованість щодо ризику контакту з ВГС дозволяє проводити скринінг на перинатальну передачу (114). Для вагітних є важливим проведення консультування щодо зменшення шкоди та прив'язка до послуг із догляду та лікування ВГС (115).

Оцінювання стадії захворювання печінки може бути відкладено до завершення вагітності та післяпологового періоду. Жінки з відомим цирозом печінки мають вищий ризик виникнення ускладнень під час вагітності, що становлять загрозу як для самої жінки, так і для її дитини. Вакцини проти гепатиту А та гепатиту В можна вводити під час вагітності, і особи, які раніше не були вакциновані, мають отримати щеплення (АІІ).

Дані щодо ролі медикаментозних або хірургічних втручань для зниження ризику перинатальної передачі ВГС обмежені. Результати майже всіх досліджень, зокрема за участю людей з ВІЛ та без ВІЛ, свідчать, що проведення планового кесаревого розтину не знижує ризик перинатальної передачі ВГС (116–119). Крім того, існує підвищений ризик материнської захворюваності, пов'язаний з кесаревим розтином, порівняно до вагінальних пологів, особливо за наявності у матері ВІЛ-інфекції (120–123). Таким чином, хоча проведення планового кесарева розтину у жінок з коінфекцією ВІЛ/ВГС можна розглядати за показаннями через наявність ВІЛ-інфекції, не виявлено даних на підтримку планового його проведення для профілактики передачі ВГС.

Сучасним стандартом лікування ВГС-інфекції, незалежно від тривалості захворювання, є комбінована терапія ПППД. У реальних дослідженнях показники СВВ подібні до даних реєстраційних досліджень (124, 125) і стабільно становлять >90%. Застосування ПППД у вагітних жінок з ВГС не було достатньо вивчено. У пілотному дослідженні із застосування ледіпасвіру/софосбувіру у вагітних жінок (без ВІЛ-інфекції) лікування було розпочато наприкінці другого/на початку третього триместру, виявилось безпечним та призвело до одужання у дев'яти жінок (126). При проведенні фармакокінетичних досліджень не було виявлено клінічно значущих відмінностей.

За даними досліджень на тваринах, при використанні препаратів ПППД, застосування яких не досліджували у цій популяції, не було виявлено значної токсичності для плода, на відміну від впливу інтерферону і рибавірину, коли їх вважали стандартом лікування. Інтерферон більше не використовують для лікування інфекції ВГС, а рибавірин застосовують нечасто, зазвичай у складі комплексних схем лікування або повторного лікування. Рибавірин є препаратом категорії X за класифікацією FDA через його тератогенність у низьких дозах для багатьох видів тварин. Серед вроджених вад розвитку, які спостерігали у тварин, було виявлено аномалії кінцівок, черепно-лицьові дефекти, екзенцефалію та анофтальмію.

Рибавірин **не слід застосовувати** під час вагітності (**АII**). Жінок репродуктивного віку та чоловіків, які отримують рибавірин, слід проконсультувати щодо ризиків і необхідності постійного використання контрацептивів під час лікування та протягом 6 місяців після завершення терапії із застосуванням рибавірину (**АIII**). Незапланована вагітність під час лікування батька не супроводжувалась виникненням небажаними явищ у двох новонароджених (127). На сьогодні лікування із застосуванням ПППД під час вагітності **не рекомендовано (СIII)**; необхідним є отримання додаткових даних щодо безпечності.

### Рекомендації з лікування інфекції ВГС

**Для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, без цирозу печінки (з будь-яким генотипом або без визначення генотипу до лікування)**

- Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (**AI**); *або*
- Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів (**AI**).

**Примітка.** Критерії/ознаки виключення можливості отримання спрощеної терапії ВГС для людей з ВІЛ наведено у вставці 1.

**Для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з компенсованим цирозом печінки (рекомендації на основі визначення генотипів ВГС)**

#### **Генотипи 1, 2, 4–6**

##### *Рекомендовані схеми*

- Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (**AIII**); *або*
- Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів (**AI**).

#### *Альтернативна схема*

- Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 12 тижнів (СІ).

#### **Генотип 3**

##### *Рекомендована схема*

- Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (АІІІ).

#### *Альтернативна схема*

- Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 12 тижнів (СІ); *або*
- Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу з рибавирином або без нього протягом 12 тижнів, до отримання результатів тестування NS5A для виявлення резистентності і заміни схеми (СІ).

#### **Для лікування гострої інфекції ВГС**

- Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (АІІ); *або*
- Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів (АІІ).

Рекомендації щодо терапії після невдачі лікування із застосуванням ПППД не визначено; див. відповідний розділ у [Настанові AASLD/IDSA з лікування ВГС](#).

#### **Літературні джерела**

1. Davis C, Mgomella GS, da Silva Filipe A, et al. Highly diverse hepatitis C strains detected in Sub-Saharan Africa have unknown susceptibility to direct-acting antiviral treatments. *Hepatology*. 2019;69(4):1426–1441. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387174>.
2. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–327. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24115039>.
3. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069599>.
4. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization. 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.
5. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, et al. Estimating prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 2013–2016. *Hepatology*. 2019;69(3):1020–1031. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398671>.
6. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):293–300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737271>.
7. Zibbell JE, Iqbal K, Patel RC, et al. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years – Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(17):453–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950251>.



8. Van Handel MM, Rose CE, Hallisey EJ, et al. County-level vulnerability assessment for rapid dissemination of HIV or HCV infections among persons who inject drugs, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(3):323–331. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27763996>.
9. Rosenberg ES, Rosenthal EM, Hall EW, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in U.S. states and the District of Columbia, 2013 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e186371. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646319>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 viral hepatitis surveillance report. 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2019surveillance/index.htm>.
11. Hall EW, Schillie S, Vaughan AS, et al. County-level variation in hepatitis C virus mortality and trends in the United States, 2005–2017. *Hepatology*. 2021;74(2):582–590. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609308>.
12. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):797–808. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922272>.
13. Bosh KA, Coyle JR, Hansen V, et al. HIV and viral hepatitis coinfection analysis using surveillance data from 15 U.S. states and two cities. *Epidemiol Infect*. 2018;146(7):920–930. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636119>.
14. Prussing C, Chan C, Pinchoff J, et al. HIV and viral hepatitis co-infection in New York City, 2000–2010: prevalence and case characteristics. *Epidemiol Infect*. 2015;143(7):1408–1416. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170631>.
15. Centers for Disease Control and Prevention. About the Division of Viral Hepatitis. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/aboutus.htm>.
16. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V, 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e101554. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988388>.
17. Zuckerman A, Douglas A, Nwosu S, Choi L, Chastain C. Increasing success and evolving barriers in the hepatitis C cascade of care during the direct acting antiviral era. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199174. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912944>.
18. World Health Organization. Hepatitis C. 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
19. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, et al. Eradication of hepatitis C virus and non-liver-related non-acquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology*. 2017;66(2):344–356. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109003>.
20. Boerekamps A, Newsum AM, Smit C, et al. High treatment uptake in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients after unrestricted access to direct-acting antivirals in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1352–1359. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186365>.
21. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, et al. Declining hepatitis C virus (HCV) incidence in Dutch human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men after unrestricted access to HCV therapy. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1360–1365. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186320>.
22. Doyle JS, van Santen DK, Iser D, et al. Microelimination of hepatitis C among people with human immunodeficiency virus coinfection: declining incidence and prevalence accompanying a multicenter treatment scale-up trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2164–e2172. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010149>.

23. Liu CH, Kao JH. Last mile to microelimination of hepatitis C virus infection among people living with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2172–e2174. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33005954>.
24. Smit C, Boyd A, Rijnders BJA, et al. HCV micro-elimination in individuals with HIV in the Netherlands 4 years after universal access to direct-acting antivirals: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2021;8(2):e96–e105. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357835>.
25. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2436–2441. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17552026>.
26. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis*. 2010;202(7):984–990. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20726768>.
27. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002;288(2):199–206. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12095384>.
28. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*. 2006;45(4):607–616. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16901579>.
29. Cotte L, Hocqueloux L, Lefebvre M, et al. Microelimination or not? The changing epidemiology of human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection in France 2012–2018. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3266–e3274. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400777>.
30. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: data for designing a cost-effective elimination policy in Spain. *J Viral Hepat*. 2020;27(4):360–370. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755634>.
31. Liu L, Wang L, Zhang H, et al. Changing epidemiology of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection in a human immunodeficiency virus-positive population in China: results from the Third and Fourth Nationwide Molecular Epidemiologic Surveys. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):642–649. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34398954>.
32. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*. 2010;24(12):1799–1812. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601854>.
33. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS*. 2017;31(11):1603–1610. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657964>.
34. Krakower DS, Mayer KH. Routine screening for hepatitis C in MSM on HIV PrEP. *Nat Rev Urol*. 2019;16(5):272–274. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783262>.
35. Ades AE, Gordon F, Scott K, et al. Overall vertical transmission of HCV, transmission net of clearance, and timing of transmission. *Clin Infect Dis*. 2023;76(5):905–912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35403676>.
36. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med*. 1991;115(10):764–768. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1656825>.

37. Lissen E, Alter HJ, Abad MA, et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12(11):827–831. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7509282>.
38. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881–889. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175457>.
39. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765–773. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928290>.
40. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):117–130. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046891>.
41. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*. 2000;31(3):751–755. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706568>.
42. Domínguez-Rodríguez S, Prieto L, Fernández McPhee C, et al. Perinatal HCV transmission rate in HIV/HCV coinfecting women with access to ART in Madrid, Spain. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271775>.
43. Zelenev A, Li J, Mazhnaya A, Basu S, Altice FL. Hepatitis C virus treatment as prevention in an extended network of people who inject drugs in the USA: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):215–224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153265>.
44. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2018;67(3):837–846. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059461>.
45. Rockstroh JK, Boesecke C. Hepatitis C virus treatment as prevention: challenges and opportunities in men who have sex with men. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 9):S782–S788. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245348>.
46. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1463–1466. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7739682>.
47. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9121257>.
48. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med*. 1993;119(2):110–115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512159>.
49. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Elevated liver enzymes following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 2000;283(19):2526–2527. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10815113>.
50. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054–1058. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498659>.

51. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001;34(6):1193–1199. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11732009>.
52. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(4):779–789. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15800956>.
53. Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2005;11(11):1425–1430. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16237709>.
54. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):369–379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723077>.
55. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42(6):799–805. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15973779>.
56. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632–1641. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908797>.
57. Smith JA, Aberle JH, Fleming VM, et al. Dynamic coinfection with multiple viral subtypes in acute hepatitis C. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1770–1779. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067369>.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(18):362–365. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657112>.
59. American Association for the Study of Liver Diseases IDSoA. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2021. Available at: <https://www.hcvguidelines.org>.
60. Centers for Disease Control and Prevention. HIV guidelines: preventing new HIV infections. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/preventing.html>.
61. Chamie G, Bonacini M, Bangsberg DR, et al. Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):577–583. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17243063>.
62. Mattsson L, Grillner L, von Sydow M, Bergdahl S, Weiland O. Seroconversion to hepatitis C virus antibodies in patients with acute posttransfusion non-A, non-B hepatitis in Sweden. *Infection*. 1991;19(5):309–312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1666063>.
63. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23(1):89–93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050390>.
64. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med*. 2003;138(3):197–207. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12558359>.
65. Feld JJ. Hepatitis C virus diagnostics: the road to simplification. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;12(5):125–129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988927>.



66. Taylor JL, Johnson S, Cruz R, Gray JR, Schiff D, Bagley SM. Integrating harm reduction into outpatient opioid use disorder treatment settings: harm reduction in outpatient addiction treatment. *J Gen Intern Med.* 2021;36(12):3810–3819. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34159545>.
67. Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):Cd012021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922449>.
68. Schulte B, Schmidt CS, Strada L, et al. Hepatitis C virus prevalence and incidence in a large nationwide sample of patients in opioid substitution treatment in Germany: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020;70(10):2199–2205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631215>.
69. Jin F, Dore GJ, Matthews G, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(1):39–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217341>.
70. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, et al. Risk factors for sexual transmission of hepatitis C virus among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: a case-control study. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(3):ofv115. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26634219>.
71. Hampel B, Kusejko K, Kouyos RD, et al. Chemsex drugs on the rise: a longitudinal analysis of the Swiss HIV Cohort Study from 2007 to 2017. *HIV Med.* 2020;21(4):228–239. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849182>.
72. Naggie S, Holland DP, Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C virus postexposure prophylaxis in the healthcare worker: why direct-acting antivirals don't change a thing. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):92–99. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682067>.
73. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, et al. Randomized trial of a vaccine regimen to prevent chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2021;384(6):541–549. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567193>.
74. Lambers FA, Brinkman K, Schinkel J, et al. Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM: the effect of treatment duration. *AIDS.* 2011;25(10):1333–1336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21516025>.
75. Piroth L, Larsen C, Binquet C, et al. Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients: the HEPAIG study. *Hepatology.* 2010;52(6):1915–1921. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21064156>.
76. Martin NK, Thornton A, Hickman M, et al. Can hepatitis C virus (HCV) direct-acting antiviral treatment as prevention reverse the HCV epidemic among men who have sex with men in the United Kingdom? Epidemiological and modeling insights. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1072–1080. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908813>.
77. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2000;7 Suppl 1:7–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10866837>.
78. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology.* 1998;28(3):805–809. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731576>.
79. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723–750. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624699>.

80. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20(1):49–57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327319>.
81. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351(5):438–450. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15282351>.
82. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351(5):451–459. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15282352>.
83. Solomon SS, Wagner-Cardoso S, Smeaton L, et al. A minimal monitoring approach for the treatment of hepatitis C virus infection (ACTG A5360 [MINMON]): a phase 4, open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(4):307–317. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026142>.
84. Dore GJ, Feld JJ, Thompson A, et al. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir, a randomised non-inferiority trial. *J Hepatol*. 2020;72(3):431–440. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655134>.
85. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Chung RT, Sherman KE. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. *Liver Int*. 2016;36(9):1275–1283. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928927>.
86. Ward KM, Falade-Nwulia O, Moon J, et al. Non-adherence to LDV/SOF did not predict SVR in a randomized controlled trial of HIV/HCV coinfecting persons who use drugs. *J Infect Dis*. 2022;225(5):903–911. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543417>.
87. Cunningham EB, Hajarizadeh B, Amin J, et al. Adherence to once-daily and twice-daily direct-acting antiviral therapy for hepatitis C infection among people with recent injection drug use or current opioid agonist therapy. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):e115–e124. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677262>.
88. Schmid P, Bregenzer A, Huber M, et al. Progression of liver fibrosis in HIV/HCV co-infection: a comparison between non-invasive assessment methods and liver biopsy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138838. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418061>.
89. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026329>.
90. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Effectiveness of all-oral antiviral regimens in 996 human immunodeficiency virus/hepatitis C virus genotype 1-coinfected patients treated in routine practice. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1711–1720. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199525>.
91. Kim HN, Nance RM, Williams-Nguyen JS, et al. Effectiveness of direct-acting antiviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection in routine clinical care: a multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4):ofz100. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949539>.
92. Amele S, Peters L, Rodger A, et al. Effectiveness and safety of interferon-free direct-acting antiviral hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals: results from a pan-European study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(2):248–257. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079903>.

93. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Hepatitis C virus/HIV coinfection. 2022. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/hepatitis-c-virus-hiv-coinfection?view=full>.
94. Kosloski MP, Oberoi R, Wang S, et al. Drug-drug interactions of glecaprevir and pibrentasvir coadministered with human immunodeficiency virus antiretrovirals. *J Infect Dis*. 2020;221(2):223–231. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504702>.
95. Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, et al. Drug-drug interaction studies between hepatitis C virus antivirals sofosbuvir/velpatasvir and boosted and unboosted human immunodeficiency virus antiretroviral regimens in healthy volunteers. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):934–940. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522076>.
96. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the EXPEDITION-2 study. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1010–1017. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566246>.
97. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, Phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369210>.
98. Brown RS, Jr., Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1–6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020;72(3):441–449. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682879>.
99. Cornberg M, Jimenez AMA, Aghemo A, et al. Safety and effectiveness using 8 weeks of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected treatment-naïve patients with compensated cirrhosis: the CREST study. *Hepatology*. 2021;74:575A–576A. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9239949>.
100. Popping S, Hulleger SJ, Boerekamps A, et al. Early treatment of acute hepatitis C infection is cost-effective in HIV-infected men-who-have-sex-with-men. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210179. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629662>.
101. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2134–2146. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28564569>.
102. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389–397. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128852>.
103. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2019;70(5):1019–1023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857780>.
104. Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology*. 2019;157(6):1506–1517.e1501. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401140>.
105. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2019;26(8):980–990. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31012179>.



106. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol.* 2019;71(4):666–672. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203153>.
107. Degasperi E, Spinetti A, Lombardi A, et al. Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. *J Hepatol.* 2019;71(6):1106–1115. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433303>.
108. Papaluca T, Roberts SK, Strasser SI, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for hepatitis C virus (HCV) NS5A-inhibitor experienced patients with difficult to cure characteristics. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e3288–e3295. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887983>.
109. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Viral hepatitis in pregnancy. 2022. Available at: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2007/10/viral-hepatitis-in-pregnancy>.
110. Prasad M. Risk factors for mother to child transmission of hepatitis C (HCV): a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(S5). Available at: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)01238-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)01238-2/fulltext).
111. Rossi RM, Wolfe C, Brokamp R, et al. Reported prevalence of maternal hepatitis C virus infection in the United States. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):387–395. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923064>.
112. Patrick SW, Bauer AM, Warren MD, Jones TF, Wester C. Hepatitis C virus infection among women giving birth – Tennessee and United States, 2009–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(18):470–473. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493860>.
113. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Routine hepatitis C virus screening in pregnant individuals. 2021. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/05/routine-hepatitis-c-virus-screening-in-pregnant-individuals>.
114. Jhaveri R, Broder T, Bhattacharya D, Peters MG, Kim AY, Jonas MM. Universal screening of pregnant women for hepatitis C: the time is now. *Clin Infect Dis.* 2018;67(10):1493–1497. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215670>.
115. Chaillon A, Rand EB, Reau N, Martin NK. Cost-effectiveness of universal hepatitis C virus screening of pregnant women in the United States. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1888–1895. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689769>.
116. McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):315.e311–315. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18771997>.
117. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV–mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):255–260. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652289>.
118. Mariné-Barjoan E, Berrébi A, Giordanengo V, et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS.* 2007;21(13):1811–1815. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690581>.
119. 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(11):1872–1879. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16267757>.

120. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(3):236–245. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11242196>.
121. Grubert TA, Reindell D, Kästner R, et al. Rates of postoperative complications among human immunodeficiency virus-infected women who have undergone obstetric and gynecologic surgical procedures. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):822–830. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11850864>.
122. Grubert TA, Reindell D, Kästner R, Lutz-Friedrich R, Belohradsky BH, Dathe O. Complications after caesarean section in HIV-1-infected women not taking antiretroviral treatment. *Lancet*. 1999;354(9190):1612–1613. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10560681>.
123. Fiore S, Newell ML, Thorne C. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*. 2004;18(6):933–938. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15060441>.
124. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2019;70(3):379–387. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472321>.
125. Mangia A, Milligan S, Khalili M, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5,552 patients from 12 cohorts. *Liver Int*. 2020;40(8):1841–1852. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449966>.
126. Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. 2020;1(5):e200–e208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939459>.
127. Hegenbarth K, Maurer U, Kroisel PM, Fickert P, Trauner M, Stauber RE. No evidence for mutagenic effects of ribavirin: report of two normal pregnancies. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2286–2287. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11467687>.

## Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія/ інфекція, збудником якої є JC-вірус

(останні зміни внесені 19 жовтня 2022 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) – опортуністична інфекція ЦНС, збудником якої є поліомавірус JC, – характеризується вогнищевою демієлінізацією нейронів головного мозку (1, 2). Вірус, поширений в усьому світі, виявляють за результатами серологічного дослідження у 20–70% дорослих осіб (3–6). Первинне інфікування JC-вірусом найчастіше відбувається у дитинстві і протікає безсимптомно, що пояснює хронічний характер захворювання у більшості пацієнтів – вірусну ДНК виявляють у сечі 20–30% дорослих з нормальним імунологічним статусом (4, 7–11).

За відсутності ВІЛ-інфекції ПМЛ спостерігають нечасто, характерними маніфестаціями є ускладнення інших захворювань або медикаментозної терапії, які погіршують функції імунної системи (12–14). Протягом останніх років були повідомлення про випадки ПМЛ у пацієнтів, які отримували імуномодельючі гуманізовані антитіла, зокрема наталізумаб (15), ефалізумаб (16), інфліксимаб (17) та рітуксимаб (18). Існують певні занепокоєння щодо можливості підвищення ризику виникнення ПМЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при отриманні рітуксимабу через наявність неходжкінської лімфоми (19, 20), проте випадки ПМЛ за таких обставин поки що не спостерігали.

До впровадження комбінованої АРТ ПМЛ виявляли у 3–7% пацієнтів, хворих на СНІД (21–23), майже завжди наявність інфекції була причиною летального наслідку; спонтанна ремісія була рідкісним явищем (24). Після широкого впровадження АРТ у розвинутих країнах частота виникнення випадків ПМЛ значно знизилась (25), водночас смертність серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у разі захворювання, залишається високою (26–28). На відміну від інших ОІ ЦНС, для майже повного запобігання виникненню яких достатньо підтримки кількості клітин CD4 на рівні, вищому за 100–200 клітин/мм<sup>3</sup>, розвиток ПМЛ можливий і за таких умов, а також при проходженні АРТ (2, 29, 30). Крім того, можливий розвиток ПМЛ і після початку АРТ та відновлення імунної системи, про що йтиметься нижче (2, 31).

### Клінічні прояви

Клінічним проявом ПМЛ є вогнищевий неврологічний дефіцит, зазвичай захворювання починається зненацька та швидко прогресує. Оскільки існує ризик демієлінізації нейронів різних відділів головного мозку, прояви в окремих пацієнтів можуть бути варіативними. Можливим є ураження будь-якої ділянки ЦНС, хоча найчастіше зміни локалізуються у потиличних частках (із геміанопсією), у лобових та тім'яних частках (афазія, геміпарез та геміпарестезія), у ніжках мозочку та у білій речовині (дисметрія та атаксія) (12). Ураження спинного мозку є рідкісним явищем (32). Хоча можливим є виникнення множинних уражень, найчастіше клінічно значущим є лише одне. Перші симптоми та ознаки часто проявляються як частковий дефіцит (наприклад, слабкість однієї ноги), інтенсивність симптоматики з часом зростає та поширюється на інші частини тіла (з розвитком, наприклад, геміпарезу) із концентричним збільшенням зони ураження або поширенням ураження вздовж провідних шляхів мозку (білої речовини). Вогнищевий чи мультифокальний характер патології обумовлює відповідну клінічну картину з чіткими симптомами та ознаками (на відміну від дисциркуляторної енцефалопатії) або з ізольованою деменцією чи поведінковим синдромом, які спостерігають нечасто без супутніх вогнищевих патологій (33).

Розвиток демієлінізації із клінічним прогресуванням протягом кількох тижнів часто є ключем до діагнозу, оскільки інші вогнищеві ураження мозку внаслідок ОІ (церебральний токсоплазмоз та первинна лімфома ЦНС) зазвичай прогресують протягом кількох годин або

днів, а інфаркт мозку розвивається ще швидше. Втім ПМЛ іноді помилково приймають за розвиток інсульту, який, як і ПМЛ, яскраво підсвічується при проведенні дифузійно-зваженої МРТ. Вогнищеве ураження головного мозку може імітувати інсульт, проте прогресуючий перебіг має свідчити про меншу вірогідність встановлення такого діагнозу, тому слід розглянути можливість наявності ПМЛ. Головний біль та лихоманка не є характерними ознаками захворювання, окрім важких випадків запальної ПМЛ (*див.* нижче), але наявність судом спостерігають майже у 20% пацієнтів із ПМЛ, що свідчить про ураження, локалізовані безпосередньо біля кори головного мозку (34).

### Діагностика

Діагностика ПМЛ ґрунтується на комбінації клінічних симптомів та даних інструментальних досліджень. Перший крок полягає у визначенні клінічної картини стійкого прогресування вогнищового неврологічного дефіциту. Дослідження методом магнітного резонансу майже завжди підтверджує виражені ураження білої речовини у зонах мозку, відповідальних за наявний дефіцит. Ураження на T-2 зважених зображеннях, отриманих в режимі інверсійного відновлення із пригніченням сигналу рідини, виглядають як гіперінтенсивні (білі), а на T-1 зважених зображеннях – як гіпоінтенсивні (темні) (2). Ця різниця, хоча вона може бути і незначною, допомагає відрізнити ураження, зумовлені ПМЛ, від інших патологій, зокрема від уражень білої речовини при ВІЛ-асоційованому енцефаліті. На відміну від церебрального токсоплазмозу та первинної лімфоми ЦНС, ознаки пухлини або зміщення нормальних структур зазвичай відсутні. Хоча контрастне підсилення спостерігають у 10–15% випадків, воно є нещільним, виглядає тонким або сігчастим і локалізується біля країв уражень. Відхилення від такої характерної рентгенологічної картини можливе при запальній формі ПМЛ в умовах відновлення функцій імунної системи після початку АРТ (*див.* нижче). Досконаліші методи інструментальних досліджень, як-от дифузійно-зважена візуалізація та магнітно-резонансна спектроскопія, забезпечують отримання додаткової діагностичної інформації (35–37). Наявність нових ПМЛ-уражень та зон поширення уражень великого розміру визначається інтенсивним сигналом на дифузійно-зважених зображеннях, характеризується зовнішнім коефіцієнтом дифузії від нормального до низького, що свідчить про обмежену дифузію. Такі зміни відзначають у зонах активної інфекції та набряку олігодендроцитів. Давніші ураження та центри уражень великого розміру характеризуються більшим значенням зовнішнього коефіцієнту дифузії. За результатами магнітно-резонансної спектроскопії зазвичай виявляють зниження вмісту N-ацетиласпартату та збільшення вмісту холіну, зумовлене втратою аксонів і клітинних мембран, а також розпадом мієліну, відповідно; найбільші зміни відзначають у центрах уражень (38).

У більшості випадків захворювання на ПМЛ комбінація клінічних та рентгенологічних показників свідчить про гіпотетичний діагноз. Підтвердження такого діагнозу не потрібне. Хоча, насправді, в нетипових випадках, та навіть і у типових випадках, підтвердження дозволяє лікарю швидко розпочати АРТ за доцільнішою схемою і відкидає необхідність проведення подальших діагностичних досліджень при прогресуванні захворювання. Підтвердження діагнозу також дозволяє визначити прогноз.

ДНК JC-вірусу практично ніколи не виявляють у зразках СМР здорової людини. Таким чином, першим кроком для підтвердження діагнозу і виявлення ДНК JC-вірусу є проведення дослідження зразків СМР з використанням методу ПЛР. Позитивний результат дослідження відзначають у 70–90% пацієнтів, що не отримують АРТ, для яких він є очікуваним, враховуючи клінічний контекст, тобто наявність підгострого розвитку вогнищевих неврологічних порушень та відповідної рентгенологічної картини (9, 39). Виявлення JC-вірусу у зразках СМР можливе у 60% пацієнтів, які отримують АРТ (40). У пацієнтів, які не отримують АРТ, дані щодо кількості копій ДНК JC-вірусу забезпечують додаткову інформацію при визначенні прогнозу, хоча зв'язок між цим показником та

прогнозом є менш очевидним для пацієнтів, які отримують АРТ (41, 42). Дослідження зразків СМР слід повторити у разі отримання негативного результату за наявності обґрунтованої підозри щодо ПМЛ та виключенні можливості альтернативного діагнозу (наприклад, за результатами дослідження зразків СМР з використанням методу ПЛР, для виявлення VZV та вірусу Епштейна–Барра, тобто збудників енцефаліту та первинної лімфоми ЦНС, відповідно).

В окремих випадках для встановлення діагнозу необхідним є проведення біопсії мозку. ПМЛ зазвичай ідентифікують за характерною цитопатологією, зокрема наявністю олігодендроцитів із внутрішньоядерними включеннями, змінених астроцитів та навантажених ліпідами макрофагів, з виявленням JC-вірусу або поліомавірусу із перехресною реакцією імуногістохімічним методом, методом гібридизації нуклеїнових кислот *in situ* або методом електронної мікроскопії (12, 43, 44).

Проведення серологічних досліджень зазвичай не є доцільним, враховуючи наявність антитіл до JC-вірусу в сироватці крові переважної більшості населення. Проте метод оцінювання можливості стратифікації ризику ПМЛ при застосуванні наталіумабу за допомогою перевірки на наявність антитіл (6), можливо, доцільно застосовувати для оцінювання ризику при ВІЛ-інфекції. Виявлення антитіл до JC-вірусу в мозкових оболонках також може бути корисним для діагностичного обстеження (45), але потрібне проведення подальших проспективних досліджень для оцінювання цієї методики.

### **Запобігання зараженню**

JC-вірус поширений в усьому світі і, як вже було зазначено раніше, антитіла до вірусу виявляють у 20–60% осіб 20-річного віку (46). На сьогодні методи запобігання зараженню невідомі.

### **Профілактика захворювання**

У багатьох осіб наявність JC-вірусу є причиною латентної, а інколи й продуктивної, хоча і без клінічних ознак, інфекції нирок та інших внутрішніх органів; інтенсивність системної інфекції може зростати за наявності імунодефіциту. Питання щодо латентності JC-вірусу у ЦНС, а також розвитку ПМЛ внаслідок проксимальної гематогенної дисемінації, залишається предметом суперечок (47, 48). Захист забезпечується або запобіганням проникненню вірусу до ЦНС, або відверненням активної реплікації вірусу методом ефективного контролю імунної системи. Отже, єдиним ефективним методом профілактики захворювання є запобігання виникненню ВІЛ-асоційованого дефіциту за допомогою АРТ (АII).

### **Лікування**

Специфічна терапія при наявності JC-вірусу або ПМЛ відсутня. Головною методикою лікування є призначення АРТ для усунення імуносупресії, яка заважає нормальній реакції організму хазяїна на вірус. Стратегія лікування залежить від статусу отримання пацієнтом АРТ та ефективності терапії. Отже, при виявленні ПМЛ у пацієнта, який не отримує АРТ, слід негайно її призначити (АII). За таких умов приблизно у половини ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігають ремісію та припинення прогресування захворювання. Неврологічний дефіцит часто зберігається, але в окремих пацієнтів відзначають покращення клінічних показників (27, 49–55). За даними одного ретроспективного дослідження, до якого було послідовно залучено 118 пацієнтів, які отримували АРТ, медіана виживання 75 (63,6%) пацієнтів становила 114 (2,2 року) тижнів після встановлення діагнозу ПМЛ (55). Зміну неврологічних функцій у пацієнтів, які вижили, класифікували як: одужання або покращення – у 33 пацієнтів, стабілізацію або погіршення – у 40 пацієнтів, невизначений статус – у 2 пацієнтів. За даними іншого нещодавно проведеного ретроспективного дослідження, у 42% пацієнтів з ПМЛ, які вижили та отримували АРТ,

було виявлено дефіцит від середнього до високого ступеня тяжкості (56). Визначення кількості клітин CD4 у зразках периферичної крові при встановленні діагнозу є єдиним прогностичним фактором виживання; відносний ризик смертності становить 2,7 у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> порівняно до пацієнтів з вищим показником кількості клітин CD4. У ряді інших випадків несприятливий прогноз асоціювався із високим вмістом РНК ВІЛ у плазмі крові при встановленні діагнозу, недостатньою вірусологічною відповіддю на АРТ та ураженням стовбура мозку (30, 49, 51, 52, 54, 55, 57). Контрастне підсилення на рентгенологічних зображеннях є прогностичним фактором сприятливішого результату, оскільки це свідчить про наявність імунної відповіді на вірус (29).

Необхідною є оптимізація АРТ для забезпечення вірусологічної супресії у пацієнтів з ПМЛ, якщо на фоні АРТ у них зберігається низький рівень вірусемії через недотримання терапевтичного режиму або виникнення резистентності до АРВП (АІІ). Більш проблематичними є пацієнти, в яких ПМЛ розвивається всупереч досягненню стійкої вірусологічної супресії завдяки отриманню АРТ. За даними попереднього звіту щодо результатів інтенсивної терапії із застосуванням чотирьох класів АРВП (включаючи енфувіриди) у пацієнтів з ПМЛ, дотримання такої стратегії може забезпечити кращий рівень виживаності (58), проте структуроване випробування не проводили. Отже, свідчення на користь інтенсифікації АРТ при ПМЛ наразі відсутні.

Також було запропоновано використання АРВП із кращим профілем проникнення до ЦНС та застосування оцінювання ефективності проникнення у ЦНС при використанні таких схем лікування. Таке оцінювання ґрунтується на фармакологічних характеристиках АРВП, якими визначається їхня здатність проникати до ЦНС (або, частіше, у СМР), а також, за наявності таких властивостей, на поєднанні впливу на ЦНС та дії проти ВІЛ (59). За даними одного дослідження було встановлено, що на початку ери комбінованої АРТ наявність високого показника при оцінюванні ефективності проникнення до ЦНС асоціюється із покращенням рівня виживаності після діагностики ПМЛ, натомість пізніше, при вдосконаленні АРТ, оцінювання ефективності проникнення до ЦНС втратило важливість через появу активніших схем АРТ, які забезпечили ефективніший контроль вірусного навантаження (60). Отже, на сьогодні при визначенні вибору лікарських засобів не встановлено доцільності проведення оцінювання ефективності проникнення до ЦНС. Ймовірно, саме системна ефективність, а не ефективність проникнення до ЦНС, є важливішим аспектом АРТ за таких умов, оскільки найважливіший ефект АРТ при ПМЛ полягає у відновленні здатності імунної системи пригнічувати JC-вірус, завдяки чому знижується вплив інфекції на ЦНС. Схеми АРТ слід обирати із врахуванням ймовірності досягнення вірусологічної супресії, а не на основі оцінювання ефективності проникнення до ЦНС (ВІІ).

Досвід призначення специфічного лікування при ПМЛ включає окремі повідомлення про ефективність терапії, не підтвержену даними контрольованих досліджень. Враховуючи дані таких повідомлень та продемонстровану *in vitro* інгібіторну активність щодо JC-вірусу, було проведено клінічне дослідження результатів внутрішньовенного та субарахноїдального введення цитарабіну (цитозину арабінозиду), але клінічних переваг при введенні препарату обома способами відзначено не було (61). Отже, застосування цитарабіну **не рекомендовано** (АІІ). Також надходили повідомлення про сприятливий клінічний вплив цидофовіру, але за даними кількох масштабних досліджень, зокрема ретроспективних досліджень за методом випадок-контроль, відкритого клінічного дослідження, а також згідно висновків метааналізу даних п'яти масштабних досліджень, користь продемонстрована не була (40, 53–55, 62). Отже, застосування цидофовіру також **не рекомендовано** (АІІ). Нещодавно було продемонстровано, що гексадецилоксипропілцидофовір, похідна ефіру жирних кислот, пригнічує реплікацію JC-вірусу в клітинних культурах (63), але його ефективність щодо ВІЛ-асоційованого ПМЛ не визначено.

Враховуючи дані, що серотонергічний рецептор 5HT<sub>2a</sub> може бути клітинним рецептором JC-вірусу в системі гліальних клітин (64, 65), було запропоновано застосування лікарських засобів, які блокують рецептори 5HT<sub>2a</sub>, зокрема оланзапіну, зиспразидону, мітразапіну, ципрогептадину та рисперидону (66), хоча доцільність такої практики було поставлено під сумнів (67). До того ж окремі повідомлення про сприятливі результати (1, 68–71) не було підтверджено даними, отриманими у великих вибірках, когортних дослідженнях або клінічних випробуваннях. Отже, на сьогодні застосування цього класу лікарських засобів **не рекомендовано (ВІІ)**.

Після того, як у дослідженні клітинних культур було встановлено, що реплікація JC-вірусу пригнічується інгібітором топоізомерази (72), було проведено невелике випробування його аналога – топотекану. Отримані результати свідчили про сприятливий вплив у деяких пацієнтів, але результат мало відрізнявся від природнього перебігу в інших ВІЛ-інфікованих пацієнтів, до того ж було відзначено токсичний вплив цього лікарського засобу на систему кровотворення (73). На сьогодні застосування топотекану також **не рекомендовано (ВІІ)**.

Нещодавно було розпочато клінічне дослідження фази I/II протималарійного лікарського засобу мефлохіну із врахуванням його активності проти JC-вірусу, продемонстрованого *in vitro*. Дослідження було припинено достроково фармацевтичною компанією-спонсором через відсутність прогнозованої ефективності (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00746941>). Отримані результати було представлено лише на конференції та у вигляді анотації (74). Застосування мефлохіну для лікування ПМЛ **не рекомендовано (ВІІ)**.

Також було проведено дослідження щодо використання імуномодельючих засобів для лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, втім дані не перевіряли у проспективному контрольованому клінічному дослідженні. Хоча дані початкового ретроспективного аналізу свідчать про те, що використання інтерферону-альфа може покращити показники виживаності (75), результати наступного ретроспективного аналізу продемонстрували не більшу ефективність, ніж забезпечувану АРТ; отже, застосування інтерферону-альфа **не можна рекомендувати (76)**. За даними одного звіту було отримано підтвердження невдачі терапії із застосуванням інтерферону-бета при ВІЛ-асоційованій ПМЛ (77), а також виявлено випадки розвитку ПМЛ, пов'язаної з використанням наталізумабу, у пацієнтів, які отримували інтерферон-бета для лікування розсіяного склерозу (15). Було виявлено випадки покращення або зникнення обумовлених ПМЛ неврологічних порушень у трьох неінфікованих ВІЛ пацієнтів: в одного пацієнта із Ходжкінською лімфомою було проведено аутологічну трансплантацію кісткового мозку; у другого пацієнта із низькорівневою лімфомою було проведено трансплантацію алогенних стовбурових клітин; третьому пацієнту з мієлодиспластичним синдромом було призначено інтерлейкін-2 (78–80). Належні дослідження з урахуванням даних наведених вище випадків також не проводили, тому лікування ПМЛ із застосуванням інтерлейкіну-2 **не рекомендовано (ВІІ)**.

Враховуючи нещодавній інтерес до рекомбінантного інтерлейкіну-7 для лікування ПМЛ, коли показник кількості клітин CD4 є нестабільним, іноді у стратегії вакцинації VP-1, було розглянуто використання ад'ювантної імунної терапії як альтернативи для покращення результатів лікування ПМЛ (91–95). Терапію із застосуванням інтерлейкіну-7 останнім часом розглядали як засіб посилення імунної відповіді на JC-вірус здебільшого у людей без ВІЛ-інфекції, коли відновлення імунітету може бути безрезультатним. Дані звітів є суперечливими, тому необхідним є подальше проведення досліджень (96, 97). Застосування інтерлейкіну-7 для лікування ПМЛ при ВІЛ-інфекції **не рекомендовано (ВІІ)**.

Для лікування ПМЛ використовували адаптивні властивості аутологічних або алогенних вірус-специфічних Т-клітин проти JC-вірусу або близькоспорідненого ВК-вірусу. За даними декількох публікацій щодо невеликої серії випадків, в одного з пацієнтів із ВІЛ-асоційованим ПМЛ було відзначено ефективність лікування (98–100). Використання Т-клітин, специфічних для захворювання, активно досліджують, проте на сьогодні для лікування ВІЛ-асоційованого ПМЛ такий підхід не може бути рекомендований. Таким чином, використання імуномодельючих засобів **не рекомендовано (ВІІ)**.



### *Особливості початку АРТ*

АРТ слід розпочинати якомога швидше в усіх пацієнтів, в ідеалі – до розвитку ПМЛ. Пацієнтам, які не отримують лікування ВІЛ-інфекції, необхідно призначення АРТ одразу після виявлення ПМЛ (АІІ). У пацієнтів, які вже отримують терапію і дотримуються рекомендованого режиму, при наявності вірусу у плазмі крові слід модифікувати АРТ з урахуванням результатів перевірки чутливості вірусу, виявленого у плазмі крові (АІІ).

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

Моніторинг відповіді на лікування проводить за допомогою клінічного обстеження та МРТ. При наявності у зразках СМР ДНК JC-вірусу до початку АРТ встановлення його кількісного показника може бути корисним при використанні як базового показника для визначення відповіді на лікування. Через відсутність чітких рекомендацій щодо графіку подальших обстежень видається доцільним керуватись показниками клінічного перебігу (ВІІІ). Якщо стан пацієнта є стабільним або покращується, інструментальне дослідження для визначення рентгенологічних ознак прогресування або наявності імунної відповіді може бути проведене через 6–8 тижнів після початку АРТ, знімки також можна використовувати для порівняння із результатами подальших обстежень у разі погіршення. Якщо погіршення клінічного стану відзначають раніше чи пізніше, ніж через 6–8 тижнів, необхідним є проведення повторного інструментального дослідження одразу після виявлення ознак погіршення (ВІІІ).

### *ПМЛ як прояв запального СВІС*

За наявною інформацією, виникнення ПМЛ є можливим через декілька тижнів або місяців після початку АРТ (2, 30, 31, 81, 82) з клінічними ознаками та рентгенологічними характеристиками, що відрізняються від таких при класичній ПМЛ, зокрема спостерігається нетипове контрастне підсилення, набряк та ефект пухлини, також можливим є прискорений клінічний розвиток захворювання. Таку клінічну картину називають запальною ПМЛ або ПМЛ як прояв СВІС (ПМЛ-СВІС). Було відзначено випадки як демаскування прихованої ПМЛ, так і парадоксальне загострення у пацієнтів із встановленим діагнозом ПМЛ. При гістологічному дослідженні зазвичай виявляють мононуклеарні запальні інфільтрати навколо судин (83–86). Необхідним є проведення подальшого дослідження для визначення, чи відрізняється виявлений JC-вірус у зразках СМР при ПМЛ-СВІС від класичної ПМЛ (49, 87). Вважається, що демаскуючий ПМЛ-СВІС є наслідком відновлення імунної системи на інфекцію JC-вірусу в контексті АРТ із подальшою локальною імунною відповіддю та запаленням, проте розвитку демаскуючого ПМЛ-СВІС можуть сприяти й інші, ще не встановлені фактори. Подібну, але більш фульмінантну форму ПМЛ-СВІС, спостерігали після відміни наталіумабу у пацієнтів, хворих на розсіяний склероз (15, 88, 89).

Оскільки імунне відновлення внаслідок АРТ може бути пов'язане з появою або парадоксальним загостренням ПМЛ, іноді емпірично призначали кортикостероїди, що призводило до позитивного результату (2, 82). Проте необхідним є проведення подальших досліджень щодо результатів застосування кортикостероїдів при ПМЛ для підтвердження їхньої ефективності, уточнення режиму дозування і тривалості терапії. На сьогодні вважається виправданим застосування цих препаратів при ПМЛ-СВІС із контрастним підсиленням, коли наявність набряку або ефекту пухлини призводить до клінічного погіршення (ВІІІ). Рішення щодо застосування стероїдів може бути дуже важким, оскільки інфекція контролюється імунною відповіддю на JC-вірус, а лікування, яке знижує таку відповідь, може бути несприятливим. Втім запальна реакція на ПМЛ подекуди може становити більшу загрозу, ніж сам вірус, і застосування кортикостероїдів може бути корисним.

Режим дозування та тривалість застосування кортикостероїдів при ПМЛ-СВІС не визначено. Через відсутність порівняльних даних допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів слід призначати з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта. Один з підходів, розроблений за зразком лікування загострень при розсіяному склерозі, полягає у призначенні метилпреднізолону внутрішньовенно в дозі 1 г/добу протягом 3–5 днів і подальшому прийомі преднізону перорально з поступовим зниженням дози із врахуванням показників клінічної відповіді. Зниження дози починається з 60 мг/добу і проводиться протягом 1–6 тижнів. Під час зниження дози необхідним є проведення ретельного моніторингу клінічного стану для мінімізації системної та імунної відповіді, а також запобігання повторному рецидиву СВІС. Через 2–6 тижнів для підтвердження зникнення запалення та набряку може бути корисним проведення МРТ із контрастним підсиленням для отримання нової точки відліку, проте слід враховувати, що картина МРТ може погіршуватись всупереч клінічному покращенню, а показники клінічного статусу, ймовірно, є найкращим індикатором ефективності лікування. Важливо пам'ятати, що АРТ у цей період слід продовжувати із застосуванням стандартних терапевтичних доз (АІІІ).

В одному випадку при ПМЛ-СВІС спостерігали позитивний вплив маравіроку (90), можливо, внаслідок імуномодельюючих, а не антиретровірусних властивостей інгібітору ССR5. Подальші дослідження такої методики не проводили, тому застосування маравіроку не рекомендовано у комплексі лікування ПМЛ (ВІІІ).

Хоча окремі клініцисти підтримують призначення допоміжної терапії із застосуванням кортикостероїдів в усіх випадках ПМЛ, незалежно від наявності СВІС, така стратегія не виправдана і не рекомендована для пацієнтів з ознаками значного запалення, виявленого за результатами підсиленого контрастом інструментального або гістологічного дослідження (СІІІ). Якщо стан пацієнта погіршується, інструментальне дослідження для моніторингу розвитку СВІС слід провести повторно, до призначення кортикостероїдів.

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Оскільки для ремісії ПМЛ необхідно декілька тижнів, чіткі критерії невдачі терапії не визначено. Втім, як робоче визначення неефективності лікування, можна використовувати подальше погіршення клінічних показників та стійку наявність JC-вірусу у зразках СМР протягом трьох місяців. Визначення рівня РНК ВІЛ та показника кількості клітин CD4 на фоні АРТ є джерелом додаткової прогностичної інформації. При невдачі АРТ схему лікування слід змінити із дотриманням стандартних рекомендацій з проведення АРТ. Якщо прогресування ПМЛ продовжується всупереч супресивній АРТ, слід розглянути доцільність призначення одного із засобів, зазначених вище, ефективність яких не доведено (СІІІ), проте ризик токсичного впливу не має перевищувати недоведену користь терапії. У цій ситуації також слід розглянути можливу наявність інших супутніх захворювань, які потенційно піддаються лікуванню, як-от вірусний гепатит С і пов'язаний з ним цироз.

#### **Профілактика рецидиву**

Виникнення рецидивів у пацієнтів з ремісією ПМЛ після АРТ спостерігають нечасто (53). Найкращим заходом профілактики є проведення ефективної АРТ для усунення вірусемії та збереження високого показника кількості клітин CD4, враховуючи здатність терапії змінити перебіг захворювання (АІІ).

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Методи діагностики ПМЛ у вагітних жінок такі самі, як і для загального населення. Лікування під час вагітності полягає у призначенні або оптимізації режиму АРТ.

## Рекомендації з профілактики та лікування ПМЛ та інфекції JC-вірусу

### Лікування

- Головною стратегією терапії є збереження імунних функцій та усунення ВІЛ-асоційованого імунодефіциту шляхом призначення ефективної АРТ.
- Пацієнтам, які не отримували АРТ раніше, у разі виявлення ПМЛ, АРТ слід призначати негайно (АII).
- Пацієнтам, в яких на фоні АРТ зберігається вірусемія через недотримання рекомендованого терапевтичного режиму або виникнення резистентності до лікарських засобів, необхідно оптимізувати АРТ для досягнення вірусологічної супресії (АIII).
- Схеми АРТ слід обирати на основі ймовірності досягнення вірусологічної супресії, а не оцінюванні ефективності проникнення до ЦНС (ВII).
- Ефективна противірусна терапія для запобігання або лікування інфекції JC-вірусу або ПМЛ відсутня.
- Для лікування ПМЛ не рекомендовано застосування наступних лікарських засобів: цитарабін (АII), цидофовір (АII), інтерферони (ВIII), інтерлейкін-2 (ВIII), топотекан (ВIII), пембролізумаб (ВIII).
- Застосування наступних препаратів не рекомендовано через обмеженість даних: зипразидон, міртазапін, ципрогептадин, респеридон (ВIII), мефлохін (ВIII). Перед призначенням цих препаратів рекомендовано проконсультуватися з фахівцем.
- Наявність ПМЛ-СВІС може потребувати призначення кортикостероїдної терапії (ВIII). Оптимальний режим при використанні кортикостероїдів не визначено, але слід дотримуватись індивідуального підходу для кожного пацієнта. АРТ не слід припиняти при ПМЛ-СВІС (АIII).

### Моніторинг

- Терміни досліджень (клінічне обстеження, люмбальна пункція, МРТ) повинні визначатися згідно перебігу захворювання (ВIII).
- Якщо стан пацієнта є стабільним або покращується, інструментальне дослідження для визначення рентгенологічних ознак прогресування або наявності імунної відповіді може бути проведене через 6–8 тижнів після початку АРТ (ВIII).
- Якщо погіршення клінічного стану відзначають раніше чи пізніше, ніж через 6–8 тижнів, необхідним є проведення повторного інструментального дослідження одразу після виявлення ознак погіршення (ВIII).

### Літературні джерела

1. Koralknik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol.* 2006;60(2):162–173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16862584>.
2. Cinque P, Koralknik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(10):625–636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778765>.
3. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009;5(3):e1000363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325891>.
4. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis.* 2009;199(6):837–846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434930>.

5. Antonsson A, Green AC, Mallitt KA, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol*. 2010;91(Pt 7):1849–1853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219899>.
6. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol*. 2010;68(3):295–303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737510>.
7. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, Hara K, Yogo Y. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *J Infect Dis*. 1990;161(6):1128–1133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2161040>.
8. Sundsfjord A, Flaegstad T, Flo R, et al. BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1-infected persons: prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. *J Infect Dis*. 1994;169(3):485–490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158020>.
9. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 1999;52(2):253–260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9932940>.
10. Lednicky JA, Vilchez RA, Keitel WA, et al. Polyomavirus JC virus excretion and genotype analysis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(6):801–807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660526>.
11. Kato A, Kitamura T, Takasaka T, et al. Detection of the archetypal regulatory region of JC virus from the tonsil tissue of patients with tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *J Neurovirol*. 2004;10(4):244–249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371154>.
12. Richardson EP, Jr., Webster HD. Progressive multifocal leukoencephalopathy: its pathological features. *Prog Clin Biol Res*. 1983;105:191–203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6304757>.
13. Garcia-Suarez J, de Miguel D, Krsnik I, Banas H, Arribas I, Burgaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol*. 2005;80(4):271–281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315252>.
14. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology*. 2010;75(15):1326–1332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938025>.
15. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438–446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20298967>.
16. Molloy ES, Calabrese LH. Therapy: Targeted but not trouble-free: efalizumab and PML. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(8):418–419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648939>.
17. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3191–3195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722036>.
18. Carson KR, Focosi D, Major EO, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):816–824. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647202>.

19. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4123–4128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896005>.
20. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol.* 2007;136(5):685–698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229246>.
21. Petito CK, Cho ES, Lemann W, Navia BA, Price RW. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1986;45(6):635–646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3021914>.
22. Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *Am J Pathol.* 1986;124(3):537–558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2876640>.
23. Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, et al. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol (Berl).* 1989;77(4):379–390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2540610>.
24. Berger JR, Mucke L. Prolonged survival and partial recovery in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 1988;38(7):1060–1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3386823>.
25. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol.* 2004;55(3):320–328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991809>.
26. Mocroft A, Collaboration AC. OIs, AIDS-Defining Conditions, and HIV-1 Disease Burden. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27, 2007, 2007; Los Angeles.
27. Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis.* 1999;180(3):621–625. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10438348>.
28. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol.* 2011;18(3):527–534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159073>.
29. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, Dobbs M. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 1998;44(3):341–349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749600>.
30. Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:73–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709876>.
31. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:25-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709868>.
32. Bernal-Cano F, Joseph JT, Koralnik IJ. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *J Neurovirol.* 2007;13(5):474–476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17994433>.

33. Zunt JR, Tu RK, Anderson DM, Copass MC, Marra CM. Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting as human immunodeficiency virus type 1 (HIV)-associated dementia. *Neurology*. 1997;49(1):263–265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222204>.
34. Lima MA, Drislane FW, Korálnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2006;66(2):262–264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434670>.
35. Chang L, Ernst T, Tornatore C, et al. Metabolite abnormalities in progressive multifocal leukoencephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*. 1997;48(4):836–845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9109865>.
36. Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Kuker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2003;45(10):717–721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942223>.
37. da Pozzo S, Manara R, Tonello S, Carollo C. Conventional and diffusion-weighted MRI in progressive multifocal leukoencephalopathy: new elements for identification and follow-up. *Radiol Med*. 2006;111(7):971–977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021685>.
38. Shah R, Bag AK, Chapman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol*. 2010;65(6):431–439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451009>.
39. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997;11(1):1–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9110070>.
40. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS*. 2008;22(14):1759–1767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753934>.
41. Yiannoutsos CT, Major EO, Curfman B, et al. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 1999;45(6):816–821. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360779>.
42. Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):738–744. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714422>.
43. Silver SA, Arthur RR, Erozan YS, Sherman ME, McArthur JC, Uematsu S. Diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by stereotactic brain biopsy utilizing immunohistochemistry and the polymerase chain reaction. *Acta Cytol*. 1995;39(1):35–44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7847007>.
44. Jochum W, Weber T, Frye S, Hunsmann G, Luke W, Aguzzi A. Detection of JC virus by anti-VP1 immunohistochemistry in brains with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1997;94(3):226–231. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9292691>.
45. Knowles WA, Luxton RW, Hand JF, Gardner SD, Brown DW. The JC virus antibody response in serum and cerebrospinal fluid in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Diagn Virol*. 1995;4(2):183–194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15566839>.



46. Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol.* 2006;577:19–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626025>.
47. Perez-Liz G, Del Valle L, Gentilella A, Croul S, Khalili K. Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue. *Ann Neurol.* 2008;64(4):379–387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688812>.
48. Tan CS, Ellis LC, Wuthrich C, et al. JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol.* 2010;84(18):9200–9209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610709>.
49. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:47–53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709872>.
50. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 1999;52(3):623–625. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10025799>.
51. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* 1999;5(4):421–429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10463864>.
52. Tassie JM, Gasnault J, Bentata M, et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database on HIV. *AIDS.* 1999;13(14):1881–1887. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10513646>.
53. Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2001;7(4):358–363. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11517417>.
54. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS.* 2002;16(13):1791–1797. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12218391>.
55. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):1047–1052. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684918>.
56. Lima MA, Bernal-Cano F, Clifford DB, Gandhi RT, Koralknik IJ. Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010. 81(11):1288–1291. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20710013>.
57. Pazzi A, Galli L, Costenaro P, et al. The Relationship between Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Type and Response to ART in Previously HAART-untreated Patients. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25–28, 2007, 2007; Los Angeles.
58. Gasnault J, Hendel Chavez E, Dorofeev E, et al. Acceleration of immune recovery on intensified ART improves survival in patients with AIDS-related PML: preliminary reports of the ANRS 125 Trial. Paper presented at: CROI 2007/2007; Los Angeles, CA.
59. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol.* 2008;65(1):65–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195140>.



60. Lanoy E, Guiguet M, Bentata M, et al. Survival after neuroAIDS: association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score. *Neurology*. 2011;76(7):644–651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248274>.
61. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med*. 1998;338(19):1345–1351. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9571254>.
62. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol*. 2001;7(4):375–381. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11517420>.
63. Jiang ZG, Cohen J, Marshall LJ, Major EO. Hexadecyloxypropyl-cidofovir (CMX001) suppresses JC virus replication in human fetal brain SVG cell cultures. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4723–4732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823288>.
64. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. 2004;306(5700):1380–1383. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550673>.
65. O'Hara BA, Atwood WJ. Interferon beta1-a and selective anti-5HT(2a) receptor antagonists inhibit infection of human glial cells by JC virus. *Virus Res*. 2008;132(1–2):97–103. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093678>.
66. Altschuler EL, Kast RE. The atypical antipsychotic agents ziprasidone [correction of zispraside], risperidone and olanzapine as treatment for and prophylaxis against progressive multifocal leukoencephalopathy. *Med Hypotheses*. 2005;65(3):585–586. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16004936>.
67. Santagata S, Kinney HC. Mechanism of JCV entry into oligodendrocytes. *Science*. 2005;309(5733):381–382. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020715>.
68. Focosi D, Fazzi R, Montanaro D, Emdin M, Petrini M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a haploidentical stem cell transplant recipient: A clinical, neuroradiological and virological response after treatment with risperidone. *Antiviral Res*. 2006. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140673>.
69. Vulliemoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1079–1082. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16914758>.
70. Lanzafame M, Ferrari S, Lattuada E, et al. Mirtazapine in an HIV-1 infected patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med*. 2009;17(1):35–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359824>.
71. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol*. 2009;66(2):255–258. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204164>.
72. Kerr DA, Chang CF, Gordon J, Bjornsti MA, Khalili K. Inhibition of human neurotropic virus (JCV) DNA replication in glial cells by camptothecin. *Virology*. 1993;196(2):612–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8396804>.
73. Royal W, 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2003;9(3):411–419. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775425>.

74. Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol.* 2013;19(4):351–358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733308>.
75. Huang SS, Skolasky RL, Dal Pan GJ, Royal W, 3rd, McArthur JC. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: an observational study. *J Neurovirol.* 1998;4(3):324–332. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9639075>.
76. Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, McArthur JC. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol.* 2001;7(4):353–357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11517416>.
77. Nath A, Venkataramana A, Reich DS, Cortese I, Major EO. Progression of progressive multifocal leukoencephalopathy despite treatment with beta-interferon. *Neurology.* 2006;66(1):149–150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401874>.
78. Przepiorka D, Jaeckle KA, Birdwell RR, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(11):983–987. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422479>.
79. Buckanovich RJ, Liu G, Stricker C, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for refractory Hodgkin's lymphoma complicated by interleukin-2 responsive progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Hematol.* 2002;81(7):410–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12185517>.
80. Kunschner L, Scott TF. Sustained recovery of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with IL-2. *Neurology.* 2005;65(9):1510. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275856>.
81. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl).* 2005;109(4):449–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15739098>.
82. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology.* 2009;72(17):1458–1464. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19129505>.
83. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15(14):1900–1902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579261>.
84. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis.* 2002;35(10):1250–1257. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12410486>.
85. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(8):1142–1144. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876257>.
86. Di Giambenedetto S, Vago G, Pompucci A, et al. Fatal inflammatory AIDS-associated PML with high CD4 counts on HAART: a new clinical entity? *Neurology.* 2004;63(12):2452–2453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15623736>.

87. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):4175–4177. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16081969>.
88. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology.* 2009;72(5):402–409. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188571>.
89. Ransohoff RM. PML risk and natalizumab: more questions than answers. *Lancet Neurol.* 2010;9(3):231–233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117056>.
90. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, et al. Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS.* 2009;23(18):2545–2546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907215>.
91. Sospedra M, Schippling S, Yousef S, et al. Treating progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 and vaccination with JC virus capsid protein VP1. *Clin Infect Dis.* 2014;59(11):1588–1592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214510>.
92. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(6):255–273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26600871>.
93. Soleimani-Meigooni DN, Schwetye KE, Angeles MR, et al. JC virus granule cell neuronopathy in the setting of chronic lymphopenia treated with recombinant interleukin-7. *J Neurovirol.* 2017;23(1):141–146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421731>.
94. Miskin DP, Chalkias SG, Dang X, Bord E, Batson S, Korálnik IJ. Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(2):e213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144212>.
95. Ray U, Cinque P, Gerevini S, et al. JC polyomavirus mutants escape antibody-mediated neutralization. *Sci Transl Med.* 2015;7(306):306ra151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400912>.
96. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1597–1605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969503>.
97. Clifford DB. Checkpoint therapy for progressive multifocal leukoencephalopathy: pointless? *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2114–2116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644212>.
98. Berzero G, Basso S, Stoppini L, et al. Adoptive transfer of JC virus-specific T lymphocytes for the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2021;89(4):769–779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33459417>.
99. Muftuoglu M, Olson A, Marin D, et al. Allogeneic BK virus-specific T cells for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(15):1443–1451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30304652>.
100. Cortese I, Beck ES, Al-Louzi O, et al. BK virus-specific T cells for immunotherapy of progressive multifocal leukoencephalopathy: an open-label, single-cohort pilot study. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):639–652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34302788>.

# Малярія

(останні зміни внесено 28 березня 2017 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Малярія залишається тяжким захворюванням, яке непропорційно збільшує глобальний тягар інфекційних захворювань у світі, особливо в країнах Африки, розташованих на південь від Сахари, та Південно-східної Азії. За підрахунками ВООЗ 2015 року, малярія поширена у 97 країнах, а майже половина населення світу, приблизно 3,2 млрд людей, мешкають у регіонах, де існує певний ризик передачі малярії (1). З майже 214 млн випадків малярії в усьому світі у 2015 році (за результатами звітів та моделювання) приблизно 88% (188 млн випадків) припадають на Африку, де відзначають також найвищий рівень поширеності ВІЛ у світі (1). Приблизно 438 000 смертельних випадків у 2015 році були пов'язані з малярією, близько 90% з них припадають на Африку, а 74% таких випадків відзначають серед дітей віком до 5 років. Враховуючи загальносвітові показники, 80% випадків малярії та 78% смертельних випадків припадають на 15 країн, переважно в Африці на південь від Сахари (1). Поточні показники захворюваності та смертності, ймовірно, є заниженими через неузгодженість даних моніторингу і звітування про випадки нейротропних інфекцій.

Малярія зазвичай передається через укуси інфікованих самиць комарів роду *Anopheles*. Також були повідомлення про випадки вертикальної передачі та інфікування при переливанні крові, але такі шляхи передачі інфекції у неендемичних регіонах є рідкісним явищем (2–5).

Збудниками малярії людини є найпростіші одного з п'яти видів: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* та *Plasmodium knowlesi* (зоонозний різновид, який також призводить до інфікування макак у Південно-східній Азії) (4). Хоча більш поширеними є інфекції, збудником яких є *P. Vivax* (6), малярія, зумовлена *P. falciparum*, є більш серйозною проблемою для громадського здоров'я через важкий перебіг захворювання з ризиком летального наслідку. Втім особам, які подорожують, не слід зволікати на ризик захворювання малярією, збудником якої є *P. Vivax*, у багатьох регіонах світу.

Як малярія, так і ВІЛ є причиною значного рівня захворюваності та смертності, зокрема у країнах Африки, розташованих на південь від Сахари. Враховуючи частоту поєднаної інфекції, навіть помірні взаємодії важливі для громадського здоров'я (7–8). Малярія впливає на розвиток ВІЛ-інфекції, а наявність ВІЛ-інфекції погіршує тяжкість перебігу малярії (9).

У багатьох осіб, народжених за межами США, після переїзду розвивається малярія внаслідок попереднього інфікування або через частіші подорожі, пов'язані з роботою або родиною. В осіб, народжених у США, розвиток малярії також можливий через подорожі до ендемічних регіонів (10–13). Відсутність належної хіміопротекції є частою проблемою в обох цих групах (14, 15). Особи, які раніше мешкали в ендемічних регіонах, можуть вважати, що мають імунітет і тому не потребують профілактики (16). Такі пацієнти мають дуже високий ризик інфікування, оскільки імунітет значною мірою знижується впродовж шести місяців після виїзду з ендемічного регіону.

За наявності лихоманки в осіб, які повернулись з ендемічного регіону, слід підозрювати малярію: із 50 млн осіб, які щороку подорожують до країн, що розвиваються, лихоманку спостерігають у 5–11% під час подорожі або невдовзі після повернення (17–20). Малярія є напрочуд частою причиною такої лихоманки (21).

## Клінічні прояви

Клінічні симптоми при інфекціях, збудниками яких є плазмодії, залежать від наявності попереднього контакту (22). Хоча у більшості уродженців США, які багато подорожують, попередній імунітет може бути відсутнім, клінічні прояви при перебуванні у малярійних регіонах залежать від характеристик такого регіону, тобто наявності стабільного (цілий рік) або нестабільного ризику (сезонний, незначний або дуже низький) інфікування малярією (23).

В стабільних ендемічних регіонах у дітей віком до 5-ти років можливі хронічні інфекції із рецидивною паразитемією, наслідками яких є тяжка анемія та смерть. Діти, які виживають, зазвичай набувають часткового імунітету до 5-ти років, і, якщо залишаються в ендемічному регіоні, зберігають імунітет і в дорослому віці. В стабільних ендемічних регіонах у дорослих зазвичай спостерігають захворювання із безсимптомним перебігом або з нижчим ступенем тяжкості завдяки набутому імунітету. Однак, як було зазначено раніше, для пацієнтів, що залишають ендемічні регіони і згодом повертаються, ризик захворювання є високим через втрату часткового імунітету через 6 місяців після від'їзду з ендемічного регіону.

У нестабільних ендемічних регіонах люди не набувають захисного імунітету. У мешканців цих регіонів, незалежно від віку, клінічним проявом є гостре фебрильне захворювання, яке може ускладнюватись церебральною формою малярії.

При розвитку гострої малярії у вагітної жінки, яка мешкає в нестабільних ендемічних регіонах, наслідком може бути спонтанний аборт або мертвонародження. В більш стабільних регіонах у вагітних жінок, зокрема при першій вагітності, можлива часткова втрата набутого імунітету. Хоча інфекція може мати безсимптомний перебіг, у інфікованих жінок існує ризик набуття плацентарної малярії, наслідком якої є уповільнення розвитку плода, недостатність маси тіла дитини при народженні та підвищення ризику смертності новонароджених.

Малярія може проявлятися симптомами різного ступеня тяжкості, що залежить від таких чинників як вид паразита-збудника захворювання та рівень імунітету, набутого хазяїном. Для осіб з імуносупресією, зумовленою ВІЛ, які мешкають в ендемічному регіоні та втратили набутий імунітет до малярії, та дорослих з імуносупресією, зумовленою ВІЛ, із незначним або відсутнім контактом з малярією (як-от подорожуючі особи) ризик несприятливого прогнозу збільшується (24).

Інкубаційний період при ураженні *P. falciparum* становить від тижня до декількох місяців, але здебільшого – менше 60 днів. Пацієнт може звернутись по медичну допомогу набагато пізніше (> 1 року), проте подібну картину частіше спостерігають у разі інфікування іншими видами, зокрема *P. vivax*. У пацієнтів без імунітету типовими симптомами малярії є лихоманка, озноб, міалгія та артралгія, головний біль, діарея, блювання та інші неспецифічні ознаки. Також можливе виникнення спленомегалії, анемії, тромбоцитопенії, порушень функції легень або нирок, а також інших неврологічних порушень. Зазвичай лихоманка має пароксизмальний перебіг, напади спостерігають через кожні 48 годин при малярії, збудниками якої є *P. falciparum*, *P. Vivax* та *P. ovale*; напади лихоманки при малярії, збудником якої є *P. malariae*, відбуваються через кожні 72 години. Класична картина широко варіює, може бути взагалі відсутня. Клінічні ознаки малярії, збудником якої є *P. knowlesi*, в осіб, що подорожують джунглями/лісами Південно-Східної Азії, клінічно не відрізняється від захворювання, збудником якого є інші види. У більшості пацієнтів відзначають перебіг захворювання без ускладнень (приблизно у 90%) (25).

Неускладнена малярія може прогресувати до тяжкої форми захворювання, навіть з летальним наслідком, протягом декількох годин. Малярія з ураженням ЦНС є особливо небезпечною. У пацієнтів, інфікованих *P. falciparum*, наслідком церебральної малярії є

глибока кома, не пов'язана з будь-якими іншими причинами; у країнах Африки рівень смертності внаслідок церебральної малярії сягає 40% (26–28). Ризик важкого перебігу та ускладненого захворювання підвищується у пацієнтів зі значною паразитемією за відсутності часткового імунітету. Метаболічний ацидоз є важливим проявом тяжкої форми малярії та індикатором несприятливого прогнозу (29). Іншими гострими ускладненнями є ниркова недостатність, гіпоглікемія, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, шок та гострий набряк легень (30). Найчастіше до захворювання з тяжким перебігом та летального наслідку призводить інфікування збудником *P. falciparum*, проте й інші види можуть бути причиною тяжкого захворювання і смерті (25, 31).

#### *Вплив ВІЛ на рівень паразитемії та тяжкість захворювання*

ВІЛ-інфекція знижує набутий імунітет до малярії, наявний у дітей старшого віку та дорослих, які мешкають у стабільних ендемічних регіонах. Дані масштабних когортних досліджень свідчать про підвищення рівня (одно–двократне перевищення) паразитемії та захворюваності на клінічну малярію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, при чому ризик підвищується за наявності прогресуючої імуносупресії, зокрема у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 350 клітин/мм<sup>3</sup> (32–34). Підвищення показників захворюваності на малярію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є не таким значним, як класичних ОІ, зокрема ТБ і ПП, зумовленої *Pneumocystis jirovecii* (35).

За даними проспективного когортного дослідження, проведеного у регіоні з нестабільним рівнем поширеності малярії, ризик важкого перебігу малярії є вищим у ВІЛ-інфікованих дорослих без імунітету, що пов'язано з низьким показником кількості клітин CD4 (36). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без імунітету ризик тяжкої малярії є суттєво вищим, ніж у неінфікованих ВІЛ пацієнтів без імунітету. В Квазулу-Наталь, регіоні з нестабільним рівнем поширеності малярії, у ВІЛ-інфікованих дорослих, госпіталізованих з малярією, ризик летального наслідку або потреби лікування у відділенні інтенсивної терапії був істотно вищим, ніж у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ (37). І навпаки, наявність ВІЛ-інфекції не обумовлює ризику несприятливого прогнозу для дорослих із частковим імунітетом, які мешкають у регіоні з більш стабільним рівнем поширеності малярії (32). За результатами перехресного дослідження серед осіб, які повернулись до Франції після відвідування ендемічних регіонів у період 2000–2003 років, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 350 клітин/мм<sup>3</sup> ризик важкого перебігу малярії, вірогідно, вищий, ніж в осіб, не інфікованих ВІЛ (34).

#### *Вплив малярії на передачу ВІЛ від матері до дитини*

Плацентарна малярія пов'язана з підвищеною експресією рецепторів CCR5 у плацентарних макрофагах (38) і зростанням вірусного навантаження (39), внаслідок чого збільшується ризик передачі ВІЛ від матері до дитини. Крім того, імунна активація плода антигенами малярії підвищує сприйнятливість до ВІЛ-інфекції (40). Дані щодо впливу малярії під час вагітності на ризик передачі ВІЛ від матері до дитини у період до впровадження АРТ є суперечливими, а після широкого впровадження АРТ – обмеженими (41–43).

#### **Діагностика**

Діагноз малярії слід розглядати в усіх пацієнтів з лихоманкою, які подорожували до ендемічних регіонів, мешкали в них або отримували продукти крові, тканини чи органи донорів з цих регіонів.

Існує ряд діагностичних методів, включаючи мікроскопічне дослідження, тести для виявлення антигенів, дослідження за методом ПЛР, серологічні дослідження, проте слід враховувати, що серологічні тести для виявлення антитіл хазяїна не підходять для діагностики гострої малярії.



Пряме мікроскопічне дослідження для виявлення внутрішньоклітинних паразитів у забарвлених тонких мазках крові – стандартний доказовий метод діагностичного дослідження майже за будь-яких умов, оскільки забезпечує можливість ідентифікації збудника та визначення кількості паразитів. Мікроскопічна діагностика *P. knowlesi* є складною, адже цього паразита часто помилково ідентифікують як *P. malariae*, збудника менш тяжкої форми захворювання. В осіб, які відвідували Південно-східну Азію, при діагностиці слід підозрювати наявність *P. knowlesi* (31).

У пацієнтів без імунітету за наявності ризику інфікування будь-яким типом малярії поява симптомів можлива ще до визначення рівня паразитемії. Тому необхідним є проведення дослідження декількох мазків крові з інтервалом 12–24 години для підтвердження або виключення діагнозу малярії у пацієнтів з наявністю симптомів. Рекомендації щодо лабораторної діагностики малярії наведено в іншому документі CDC, доступному за посиланням: <http://www.cdc.gov/malaria>. Можливим є використання швидких діагностичних тестів, зокрема для виявлення *P. falciparum*, враховуючи наявність місцевого досвіду, що полегшить швидку діагностику і лікування інфікованих пацієнтів, проте для підтвердження необхідним є проведення мікроскопічного дослідження.

### **Запобігання зараженню**

При проведенні обстеження осіб напередодні подорожі до небезпечних географічних регіонів відповідні спеціалісти повинні надавати особливу інформацію щодо ризику інфікування у цих регіонах, важливості використання надліжкових захисних сіток, просочених інсектицидом, а також репелентів із вмістом DEET (N,N-діетил-3-метилбензаміду).

Перебіг захворювання, збудником якого є *P. falciparum*, може бути більш важким у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4 та у вагітних жінок незалежно від ВІЛ-статусу. Оскільки жодна із схем хіміопрофілактики не надає абсолютного захисту, ВІЛ-інфікованим пацієнтам з низькою кількістю клітин CD4, вагітним жінкам або жінкам, які планують вагітність, слід рекомендувати утриматись від подорожей до регіонів, де існує ризик інфікування малярією (АІІІ). Якщо відмовитись від відвідування ендемічного регіону неможливо, дуже важливою є ефективна хіміопрофілактика, а також неухильне дотримання захисних заходів для запобігання укусам москітів.

### **Профілактика захворювання**

Для мешканців США (зокрема ВІЛ-інфікованих), які планують подорож до ендемічного регіону, комбінація хіміопрофілактики та дотримання захисних заходів є високоефективною для запобігання малярії. Рекомендації з профілактики для ВІЛ-позитивних пацієнтів такі саме, як і для неінфікованих ВІЛ осіб; з рекомендаціями можна ознайомитись на інтернет-сайті CDC у розділі малярії (АІІІ) (<http://www.cdc.gov/malaria>).

Частота захворюваності на малярію істотно знизилась у дорослих ВІЛ-інфікованих мешканців Африки, які отримують профілактику із застосуванням котримоксазолу (триметоприм-сульфаметоксазолу) (44). За даними нещодавно проведеного в Уганді дослідження, навантаження через захворювання на малярію знизилось на 70% після впровадження профілактики із застосуванням котримоксазолу, ще на 50% – після впровадження АРТ і ще на 50% – після впровадження надліжкових захисних сіток (45). Втім, котримоксазол для протималярійної профілактики є менш ефективним, ніж рекомендовані протималярійні засоби. Отже, ВІЛ-інфікованим пацієнтам при плануванні подорожі слід пам'ятати, що профілактика із застосуванням котримоксазолу не забезпечує надійний захист від малярії (АІІІ).

### **Лікування**

Оскільки малярія, збудником якої є *P. falciparum*, може прогресувати протягом лічених годин від незначних симптомів чи субфебрильної лихоманки до тяжкого захворювання навіть із летальним наслідком, усі ВІЛ-інфіковані пацієнти з підозрюваною або підтвердженою *P. falciparum*-інфекцією потребують госпіталізації для обстеження, початку



лікування та подальшого спостереження за відповіддю на лікування (АІІ). Завжди слід намагатись встановити діагноз до початку лікування, однак не слід відкладати лікування за наявності ґрунтовної підозри на малярію, якщо негайне проведення лабораторного дослідження неможливе і слід довго очікувати на результати (АІІ).

Вибір лікування проводять із врахуванням рівня паразитемії, виду ідентифікованих плазмодіїв, клінічного стану пацієнта та ймовірної чутливості збудника до лікарських засобів (залежить від географічної зони інфікування).

Для ВІЛ-позитивних пацієнтів при супутньому інфікуванні плазмодіями рекомендації з лікування такі саме, як і для неінфікованих ВІЛ пацієнтів (АІІ). На інтернет-сайті CDC опубліковано поточні рекомендації з лікування малярії (<http://www.cdc.gov/malaria>); також впроваджено цілодобову службу підтримки, звернувшись до якої, лікарі можуть отримати від спеціалістів рекомендації щодо діагностики та лікування малярії (телефон гарячої лінії CDC: (770) 488-7788, з понеділка по п'ятницю, з 8:00 до 16:30 за стандартним часом Східного узбережжя Південної Америки; у неробочі години: (770) 488-7100).

#### *Особливості початку АРТ*

Відсутні причини для відтермінування початку АРТ після одужання пацієнта від гострої малярії.

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

Слід проводити ретельний моніторинг пацієнтів (зокрема пацієнтів з малярією, збудником якої є *P. falciparum*) із визначенням рівня паразитемії і гемоглобіну у периферичній крові, показників глюкози, а також спостереження щодо церебральних, легених та ниркових функцій. Частота моніторингу залежить від тяжкості захворювання, імунного статусу пацієнта та виду плазмодій.

При хіміопрофілактиці або лікуванні малярії у пацієнтів, які отримують АРВП, слід приділяти особливу увагу виникненню взаємодій лікарських засобів. Існує декілька потенційних лікарських взаємодій між протималярійними препаратами і АРВП, а також іншими препаратами, що використовують для лікування ОІ, пов'язаних з ВІЛ (див. додаток, таблицю 4) (46). Також можна перевірити потенційні взаємодії лікарських засобів на інтернет-сайті Університету Ліверпуля за посиланням: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org). При багаторазовому застосуванні мефлохіну знижується площа під кривою «концентрація/термін впливу» та максимальна концентрація у плазмі крові ритонавіру на 31 та 36% відповідно. Дані на користь коригування дози є недостатніми.

При отриманні ритонавіру або кобіцистату концентрація хініну може підвищуватись; натомість застосування невірапіну та ефавіренцу може призводити до зниження концентрації хініну в плазмі крові. Також можливим є виникнення взаємодії між ритонавіром або кобіцистатом та хлорохіном, але значущість такої взаємодії не визначено, тому до появи додаткових даних коригування дози не рекомендоване.

На сьогодні у США затверджено застосування комбінованого препарату артемтер-лумефантрин для лікування неускладненої інфекції, збудником якої є *P. falciparum*. Дані щодо застосування цього препарату у ВІЛ-інфікованих дітей свідчать, що він добре переноситься та є безпечним (47), проте результати його використання у терапії ВІЛ-інфікованих дорослих суперечливі. За даними відкритого дослідження, проведеного у Танзанії, було відзначено чудову ефективність (97,6%) препарату артемтер-лумефантрин для лікування неускладненої малярії *P. falciparum* у ВІЛ-інфікованих дорослих на фоні АРТ за схемою із вмістом невірапіну (48). Натомість, 28-денна клінічна та паразитологічна відповідь була недостатньо оптимальною у групі АРТ на основі ефавіренцу з ефективністю 82,5% і 19-кратним підвищенням ризику виникнення рецидиву паразитемії порівняно до контрольної групи ВІЛ-інфікованих дорослих, які не отримували АРТ (48). Артезунат застосовують для лікування тяжкої форми малярії у межах програми адресного

призначення досліджуваних нових препаратів. У ході випробування, проведеного в Уганді, було виявлено ефективність застосування артезунату в поєднанні з амодіахіном у терапії ВІЛ-інфікованих дітей, однак лікування асоціювалось з підвищеним ризиком виникнення нейтропенії в осіб, які отримують АРТ, зокрема зидовудин, що було пов'язано саме з амодіахіном (49).

Схеми АРТ, посилені ритонавіром або кобіцистатом, та ННІЗТ можуть впливати на метаболізм лікарських засобів із вмістом артемізіну (50), але загальний ефект та клінічну значущість такого впливу не визначено. Проведення зміни режиму дозування на сьогодні не рекомендовано.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами артезунат, амодіахін, артемізин не зареєстровані.

Дані щодо СВІС, асоційованого з малярією, відсутні.

*Заходи на випадок невдачі терапії*

ВІЛ-інфіковані пацієнти зазнають підвищеного ризику невдачі лікування малярії (51). Методи лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів та неінфікованих ВІЛ осіб є однаковими, за винятком особливостей, зумовлених виникненням взаємодії лікарських засобів між АРВП та протималярійними препаратами. За відсутності відповіді на лікування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід розглянути наявність резистентності збудника до лікарських засобів та можливість супутньої інфекції.

### Профілактика рецидиву

При малярії, збудниками якої є *P. vivax* та *P. ovale*, можливі рецидиви, зумовлені ураженням печінки; для профілактики рецидиву до стандартної терапевтичної схеми рекомендовано додати примахін (AI). При лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід дотримуватись стандартних рекомендацій і щодо застосування примахіну.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою примахін не зареєстрований.

*Особливі рекомендації під час вагітності*

Малярія під час вагітності становить загрозу як для жінки, так і для плода. При інфікуванні *P. falciparum* під час вагітності підвищується ризик тяжкого перебігу захворювання та анемії у матері, ризик мертвородження, передчасних пологів і низької маси тіла новонародженого (52). Методи діагностики малярії у вагітних жінок не відрізняються від таких у невагітних.

Вагітним жінкам з неускладненою малярією, збудниками якої є *P. malariae*, *P. Ovale*, чутливі до хлорохіну *P. Vivax* та *P. falciparum*, рекомендоване негайне призначення хлорохіну (53). Вагітним жінкам, в яких виявлено резистентний до хлорохіну *P. vivax*, рекомендований 7-денний курс мефлохіну. Вагітним жінкам з неускладненою малярією, збудником якої є резистентний до хлорохіну *P. falciparum*, рекомендоване негайне призначення мефлохіну або хініну та кліндаміцину відповідно до рекомендацій CDC (54).

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами мефлохін, хінін не зареєстровані.

Враховуючи широкий досвід застосування хлорохіну для профілактики та лікування малярії, збудником якої є чутливі штами, його призначенню слід надавати перевагу. Хоча прийом хініну у високих дозах асоціюється з підвищенням ризику виникнення вроджених вад розвитку (зокрема глухоти) у деяких видів тварин та людини (зазвичай при загрозі викидня), застосування у терапевтичних дозах під час вагітності вважається безпечним

(53, 55). Через потенційний ризик гіпоглікемії при прийомі вагітною жінкою хініну необхідне визначення рівня глюкози у матері та новонародженого. Застосування кліндаміцину не пов'язано з виникненням вроджених вад розвитку. При профілактичному і терапевтичному застосуванні мефлохіну у тварин та людини не виявлено тератогенного впливу цього лікарського засобу, тому його можна застосовувати протягом всієї вагітності (56). За даними одного рандомізованого дослідження, в якому мефлохін призначали щоденно на додаток до котримоксазолу для профілактики малярії у вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, було виявлено підвищений ризик передачі ВІЛ немовляті у групі мефлохіну, потенційно через взаємодію лікарських засобів (57). Хоча досвід призначення артеметер-лумефантрину під час вагітності обмежений, наявні дані дозволяють припустити, що його застосування не пов'язане з підвищенням кількості побічних реакцій або виникненням вроджених дефектів (58). У ході фармакокінетичного дослідження за участю людей з негативним ВІЛ-статусом не було виявлено різниці показників між вагітними та невагітними особами, за винятком невеликих відмінностей у періоді напіввиведення лумефантрину (59). Дані щодо фармакокінетики у ВІЛ-інфікованих вагітних не було включено. Оскільки застосування атоваквону-прогуанілу не рекомендовано під час вагітності через обмеженість даних, його можна призначати виключно в умовах недоступності або непереносимості хініну в поєднанні з кліндаміцином, хініну в формі монотерапії або мефлохіну (55). Застосування тетрациклінів під час вагітності не рекомендовано через підвищений ризик гепатотоксичного впливу на матір, а також потемніння зубів та кісток у плода. Застосування примахіну не рекомендовано під час вагітності через обмеженість даних, а також ризик розвитку дефіциту Г6ФД у плода.

Усім вагітним жінкам з малярією, збудниками якої є *P. vivax* та *P. ovale*, після курсу лікування слід призначати профілактику із застосуванням хлорохіну до завершення вагітності для запобігання виникненню рецидивів. Вагітним жінкам, інфікованим у місцевості з поширеною резистентністю збудника *P. Vivax* до хлорохіну, для профілактики слід призначати мефлохін один раз на тиждень. Жінкам із вмістом Г6ФД у межах норми після пологів слід призначати примахін.

### Рекомендації з профілактики та лікування малярії

#### Профілактика малярії у пацієнтів, які подорожують до ендемічних регіонів

- Рекомендації для ВІЛ-інфікованих і неінфікованих ВІЛ пацієнтів збігаються.
- При визначенні конкретних рекомендацій було враховано характеристики регіону, ризик інфікування та чутливість збудника до лікарського засобу.
- Новітні рекомендації з постійним оновленням інформації наведено на сайті <http://www.cdc.gov/malaria>.
- Доведено, що застосування TMP-SMX знижує ризик захворюваності на малярію у ВІЛ-інфікованих дорослих в країнах Африки. Проте цей комбінований препарат є менш ефективним, ніж профілактичні схеми, засновані на протималярійних лікарських засобах (AIII). Отже, подорожуючи, ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід пам'ятати, що профілактичне застосування TMP-SMX **не забезпечує** надійного захисту від малярії (AIII).

#### Лікування малярії

- Оскільки малярія, збудником якої є *Plasmodium falciparum*, може прогресувати протягом лічених годин від незначних симптомів чи субфебрильної лихоманки до тяжкого захворювання навіть з летальним наслідком, усі ВІЛ-інфіковані пацієнти з підозрюваною або підтвердженою *P. falciparum*-інфекцією потребують госпіталізації для обстеження, початку лікування та подальшого спостереження із визначенням відповіді на лікування (AIII).

- За незначної підозри на малярію специфічну терапію не слід починати до підтвердження діагнозу результатами лабораторного дослідження.
- За ґрунтовної підозри на малярію лікування відкладати не слід, якщо негайне проведення лабораторного дослідження неможливе і доведеться довго очікувати на результати (АІІІ).
- За ґрунтовної підозри на малярію, до підтвердження діагнозу слід розглянути доцільність призначення лікування інших можливих захворювань, а не лише малярії.
- Рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфікованих і неінфікованих ВІЛ пацієнтів збігаються (АІІІ).
- При виборі лікування слід враховувати рівень паразитемії, вид плазмодій, клінічний статус пацієнта, інформацію щодо чутливості збудника до лікарських засобів.
- Рекомендації для специфічного регіону можна отримати:
  - на інтернет-сайті CDC: <http://www.cdc.gov/malaria>;
  - на гарячій лінії CDC: (770) 488-7788; з понеділка по п'ятницю, з 8:00 до 16:30 за стандартним часом Східного узбережжя Південної Америки; у неробочі години: (770) 488-7100.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, подібна підтримка не надається.

#### Літературні джерела

1. World Health Organization. World Malaria Report 2015. 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565158>. Accessed: April 5, 2016.
2. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1973–1978. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430326>.
3. Austin SC, Stolley PD, Lasky T. The history of malariotherapy for neurosyphilis. Modern parallels. *JAMA*. 1992;268(4):516–519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1619744>.
4. Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM, Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance – United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*. 2010;59(7):1–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577158>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Update: self-induced malaria associated with malariotherapy for Lyme disease – Texas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40(39):665–666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1896006>.
6. Guerra CA, Howes RE, Patil AP, et al. The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689816>.
7. Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ, et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(9):1410–1419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229771>.
8. Van Geertruyden JP, Menten J, Colebunders R, Korenromp E, D'Alessandro U. The impact of HIV-1 on the malaria parasite biomass in adults in sub-Saharan Africa contributes to the emergence of antimalarial drug resistance. *Malar J*. 2008;7:134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647387>.

9. Slutsker L, Marston BJ. HIV and malaria: interactions and implications. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(1):3–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197875>.
10. Kemper CA, Linett A, Kane C, Deresinski SC. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. *J Travel Med.* 1995;2(2):85–88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815367>.
11. Simons FM, Cobelens FG, Danner SA. Common health problems in HIV-infected travelers to the (sub)tropics. *J Travel Med.* 1999;6(2):71–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381957>.
12. Castelli F, Patroni A. The human immunodeficiency virus-infected traveler. *Clin Infect Dis.* 2000;31(6):1403–1408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096010>.
13. Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med.* 2007;120(7):574–580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602926>.
14. Smego RA, Jr. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(4):420–422; author reply 420–422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050053>.
15. Suh KN, Mileno MD. Challenging scenarios in a travel clinic: advising the complex traveler. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(1):15–47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701545>.
16. Sherrard AW, McCarthy AE. Travel patterns and health risks for patients infected with HIV. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7(5):291–295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747664>.
17. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med.* 2002;347(7):505–516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181406>.
18. Spira AM. Assessment of travelers who return home ill. *Lancet.* 2003;361(9367):1459–1469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727414>.
19. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis.* 1987;156(1):84–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3598228>.
20. Winer L, Alkan M. Incidence and precipitating factors of morbidity among Israeli travelers abroad. *J Travel Med.* 2002;9(5):227–232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962594>.
21. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1560–1568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516399>.
22. Mackinnon MJ, Marsh K. The selection landscape of malaria parasites. *Science.* 2010;328(5980):866–871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466925>.
23. Snow RW, Marsh K. The consequences of reducing transmission of *Plasmodium falciparum* in Africa. *Adv Parasitol.* 2002;52:235–264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521262>.
24. Matteelli A, Casalini C, Bussi G, et al. Imported malaria in an HIV-positive traveler: a case report with a fatal outcome. *J Travel Med.* 2005;12(4):222–224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086898>.
25. Daneshvar C, Davis TM, Cox-Singh J, et al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):852–860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635025>.



26. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84 Suppl 2(Suppl 2):1–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219249>.
27. Greenberg AE, Ntumbanzondo M, Ntula N, Mawa L, Howell J, Davachi F. Hospital-based surveillance of malaria-related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire. *Bull World Health Organ.* 1989;67(2):189–196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2743538>.
28. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med.* 1989;71(265):441–459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690177>.
29. English M, Sauerwein R, Waruiru C, et al. Acidosis in severe childhood malaria. *QJM.* 1997;90(4):263–270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307760>.
30. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med.* 1995;332(21):1399–1404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723795>.
31. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):165–171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171245>.
32. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet.* 2000;356(9235):1051–1056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009139>.
33. Patnaik P, Jere CS, Miller WC, et al. Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis.* 2005;192(6):984–991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107950>.
34. Mouala C, Guiguet M, Houze S, et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts <350 cells/microl. *AIDS.* 2009;23(15):1997–2004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654499>.
35. Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, et al. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis.* 2006;193(6):872–878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16479522>.
36. Cohen C, Karstaedt A, Frean J, et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2005;41(11):1631–1637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267737>.
37. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS.* 2004;18(3):547–554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090809>.
38. Tkachuk AN, Moormann AM, Poore JA, et al. Malaria enhances expression of CC chemokine receptor 5 on placental macrophages. *J Infect Dis.* 2001;183(6):967–972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237815>.
39. Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS.* 2004;18(7):1051–1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096809>.

40. Steiner K, Myrie L, Malhotra I, et al. Fetal immune activation to malaria antigens enhances susceptibility to in vitro HIV infection in cord blood mononuclear cells. *J Infect Dis.* 2010;202(6):899–907. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687848>.
41. Msamanga GI, Taha TE, Young AM, et al. Placental malaria and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):508–515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346367>.
42. Bulterys PL, Chao A, Dalai SC, et al. Placental malaria and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 in rural Rwanda. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(2):202–206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813835>.
43. Ezeamama AE, Duggan C, Manji KP, et al. Clinical malaria diagnosis in pregnancy in relation to early perinatal mother-to-child transmission of HIV: a prospective cohort study. *HIV Med.* 2014;15(5):276–285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215465>.
44. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d’Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet.* 1999;353(9163):1463–1468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232311>.
45. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet.* 2006;367(9518):1256–1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631881>.
46. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS.* 2005;19(10):995–1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958830>.
47. Katrak S, Gasasira A, Arinaitwe E, et al. Safety and tolerability of artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperazine for malaria in young HIV-infected and uninfected children. *Malar J.* 2009;8:272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948038>.
48. Maganda BA, Minzi OM, Kamuhabwa AA, Ngasala B, Sasi PG. Outcome of artemether-lumefantrine treatment for uncomplicated malaria in HIV-infected adult patients on anti-retroviral therapy. *Malar J.* 2014;13:205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885714>.
49. Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, et al. High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):985–991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444813>.
50. Parikh S, Gut J, Istvan E, Goldberg DE, Havlir DV, Rosenthal PJ. Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2983–2985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980379>.
51. Van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L, et al. HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. *J Infect Dis.* 2006;194(7):917–925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960779>.
52. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(2):93–104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251080>.
53. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;297(20):2264–2277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519416>.



54. Centers for Disease Control and Prevention. Part 3: Alternatives for Pregnant Women and Treatment of Severe Malaria. In: Secondary Centers for Disease Control and Prevention, eds. *Subsidiary Centers for Disease Control and Prevention, trans. Secondary Part 3: Alternatives for Pregnant Women and Treatment of Severe Malaria*. Vol. ed.: 2013.
55. McGready R, Thwai KL, Cho T, et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96(2): 180–184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055810>.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Update: New Recommendations for Mefloquine Use in Pregnancy. 2011. Available at: [http://www.cdc.gov/malaria/new\\_info/2011/mefloquine\\_pregnancy.html](http://www.cdc.gov/malaria/new_info/2011/mefloquine_pregnancy.html).
57. Gonzalez R, Desai M, Macete E, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-infected women receiving cotrimoxazole prophylaxis: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11(9):e1001735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247995>.
58. Manyando C, Kayentao K, D’Alessandro U, Okafor HU, Juma E, Hamed K. A systematic review of the safety and efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria during pregnancy. *Malar J*. 2012;11:141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548983>.
59. Nyunt MM, Nguyen VK, Kajubi R, et al. Artemether-Lumefantrine Pharmacokinetics and Clinical Response Are Minimally Altered in Pregnant Ugandan Women Treated for Uncomplicated Falciparum Malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(3):1274–1282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26666942>.

# Таларомікоз

(останні зміни внесені 21 листопада 2019 року;  
документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Таларомікоз – це інвазійна грибкова інфекція, збудником якої є диморфний грибок *Talaromyces marneffi* (раніше – *Penicillium marneffi*), ендемічний у Південно-Східній Азії (на півночі Таїланду, В'єтнаму та М'янми), Східній Азії (на півдні Китаю, Гонконгу та Тайваню) та Південній Азії (на північному сході Індії) (див. географічне розповсюдження таларомікозу на рисунку) (1–4). Раніше *Talaromyces marneffi* за морфологічними ознаками відносили до підроду *Biverticillium* роду *Penicillium*. У 2011 році було встановлено, що підрид *Biverticillium* утворює монофілетичну групу з *Talaromyces*, яка відрізняється від *Penicillium* і була таксономічно об'єднана з родом *Talaromyces* (5). Таким чином, *Penicillium marneffi* було змінено на *Talaromyces marneffi*, а захворювання пеніциліоз тепер називається таларомікоз.

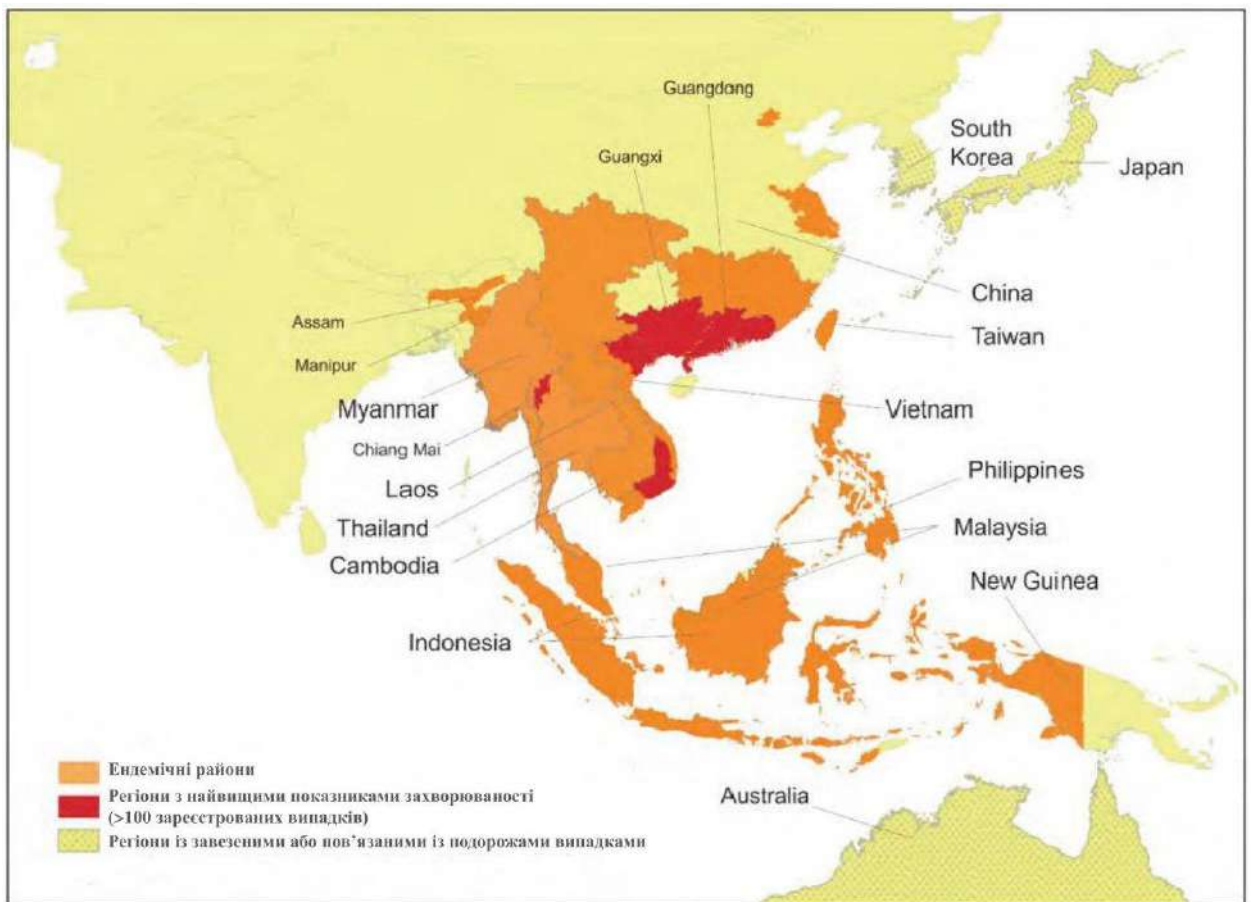


Рисунок надано доктором Туй Ле, відділ інфекційних захворювань та міжнародного здоров'я, Медична школа університету Дюка.

## Рисунок. Географічне поширення таларомікозу

ВІЛ є основним фактором ризику розвитку таларомікозу у високоендемічних регіонах, на який припадає близько 88% випадків захворювання (2). Грибок також є основною причиною ВІЛ-асоційованих ОІ у цих регіонах, що становить до 16% випадків госпіталізації у зв'язку зі СНІДом (2, 3, 6–8), і є провідною причиною ВІЛ-асоційованої інфекції крові та смертності у В'єтнамі й південному Китаї (6, 9–11). Більшість випадків таларомікозу відзначають у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та кількістю клітин  $CD4 < 100$  клітин/ $mm^3$  (2, 3, 12).

Таларомікоз все частіше діагностують в осіб з ослабленим імунітетом, які повертаються з подорожей або іммігрують з ендемічних регіонів; випадки таларомікозу зареєстровано в Японії, Австралії, Бельгії, Франції, Німеччині, Нідерландах, Швеції, Швейцарії, Великій Британії, Омані, на Близькому Сході та у США (13, 14). Таларомікоз все частіше виявляють в осіб з первинним імунodefіцитним станом (наприклад, ідіопатична CD4 лімфопенія, антиінтерферон-гамма аутоантитіло-асоційований імунodefіцит, стани, спричинені мутаціями у CYBB, CD40L або мутацією посилення функції у шляхах STAT1/STAT3), а також при вторинних імунodefіцитних станах (наприклад, автоімунні захворювання у пацієнтів, які отримують кортикостероїди та/або іншу імуносупресивну терапію, солідні та гематологічні злоякісні новоутворення, трансплантація солідних органів, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин і терапія новими цільовими препаратами, як-от моноклональні антитіла проти CD20 та інгібітори кінази) (15). Рівень смертності від таларомікозу, незважаючи на протигрибкову терапію, у пацієнтів як з ВІЛ, так і без нього, сягає 30% (2, 3, 12, 16, 17).

Подібно до інших ендемічних мікозів, таларомікоз є сапрозоозною інфекцією, тобто джерело передачі має резервуар як в абіотичному середовищі, так і у тварині-хазяїні. Дикий бамбуковий щур у високогірних районах ендемічних регіонів є відомим резервуаром *T. marneffeii* для тварин (18, 19); проте, за даними досліджень «випадок-контроль», інфікування людини відбувається у результаті вдихання спор гриба, що вивільняються з ґрунтового резервуару (рослини і сільськогосподарські тварини), а не через пряму передачу від бамбукового щура до людини (21, 21). Рівень захворюваності на таларомікоз підвищувався на 30–50% у дощові місяці на півдні В'єтнаму і півночі Таїланду (3, 22), що було пов'язано з підвищеною вологістю, а не з опадами (23, 24), і це свідчить про те, що вологість сприяє розширенню екологічного резервуару й призводить до збільшення контакту з грибом. Реактивацію латентної інфекції було продемонстровано у неавтохтонних випадках з історією віддалених подорожей до ендемічних країн, і це може відбуватися через багато років після контакту з грибом (13, 14, 25). Повідомляли про один випадок передбачуваного лабораторно набутого таларомікозу в африканця з ВІЛ, який перебував в Інституті Пастера у Парижі (26); проте відсутні жодні повідомлення про лабораторно набуту інфекцію в ендемічних регіонах. Також повідомляли про передачу інфекції від донора реципієнту легеневого трансплантата у Бельгії (27).

### **Клінічні прояви**

Дисемінована інфекція із ураженням багатьох систем органів є найпоширенішим проявом таларомікозу у пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Інфекція часто починається як підгостре захворювання, що характеризується лихоманкою, втратою маси тіла, гепатоспленомегалією, лімфаденопатією, респіраторними та шлунково-кишковими порушеннями (3, 28). Ці клінічні ознаки неспецифічні і не відрізняються від ознак дисемінованого ТБ, інших системних мікозів або інфекцій, спричинених внутрішньоклітинними патогенами, як-от сальмонели.

Ураження шкіри є найбільш специфічним, але пізнім проявом таларомікозу: у 40–70% пацієнтів з'являються центрально-некротичні папули на обличчі, тулубі та кінцівках (1, 3, 29). Ураження легень, що проявляється кашлем або задишкою, спостерігають у 40% пацієнтів. Ураження ШКТ, що проявляється діареєю або болем у животі, відзначають у 30% пацієнтів. Значну гепатоспленомегалію спостерігають у 70% пацієнтів, що разом із внутрішньочеревною лімфаденопатією призводить до здуття живота та болю (3, 7). Менінгоенцефаліт є рідкісним проявом, зустрічається в <1% пацієнтів і має швидкий перебіг зі смертністю у 80% (30). Наявність супутнього інфікування іншими умовно-патогенними мікроорганізмами відзначають у 60% пацієнтів, найчастіше – це орофарингеальний кандидоз (2).

Коінфекція з ТБ є поширеною (зустрічається у 22% пацієнтів у високоендемичних регіонах), у таких випадках лікування ускладнюється через взаємодію ітраконазолу та рифампіну (3).

Поширеними ознаками таларомікозу за результатами лабораторного дослідження є анемія і тромбоцитопенія через інфільтрацію кісткового мозку. Анемія може бути глибокою і потребувати багаторазових переливань еритроцитарної маси. Часто спостерігають підвищення рівня амінотрансфераз, при цьому співвідношення АСТ до АЛТ у сироватці крові становить приблизно 2 (3).

Медіана кількості клітин CD4 у декількох когортах становила  $<50$  клітин/мм<sup>3</sup> (2, 3).

При проведенні рентгенологічного дослідження грудної клітки можливе виявлення як дифузного інтерстиціального захворювання, так і ретикулонодулярних та альвеолярних інфільтратів, що спричиняють дихальну недостатність (31).

## Діагностика

Діагноз таларомікозу слід розглядати в усіх пацієнтів з ВІЛ із кількістю клітин CD4  $<100$  клітин/мм<sup>3</sup>, які подорожували або проживали в ендемічних щодо таларомікозу регіонах і мають системну інфекцію, що охоплює ретикулоендотеліальну систему (тобто лімфатичні вузли, печінку, селезінку та кістковий мозок). Ураження шкіри при таларомікозі мають типовий центрально-некротичний вигляд і можуть бути діагностичною ознакою. Однак ураження шкіри є пізнім проявом таларомікозу і відсутнє у 60% пацієнтів (1, 3, 29). Сучасні методи діагностики таларомікозу все ще базуються на традиційній мікроскопії, гістології та культуральному дослідженні. Результати культурального дослідження зазвичай надають протягом 4–5 днів, але можуть затримувати до 14 днів. Затримка із встановленням діагнозу, особливо у пацієнтів без лихоманки та уражень шкіри, пов'язана з підвищеною смертністю (2, 3, 15, 32). Виявлення антигену і дослідження за методом ПЛР є перспективними варіантами швидкої діагностики, які зараз оцінюють.

*Мікроскопія, гістологія та культуральне дослідження – сучасні методи «золотого стандарту» діагностики*

Передбачуваний діагноз таларомікозу можна встановити за результатами мікроскопічного дослідження забарвлених за Гімзою, Райтом або Гьоморі метенамідним сріблом (GMS) зразків зіскрібків ураженої шкіри, аспірату лімфатичних вузлів, аспірату кісткового мозку або зрізів тканин, в яких виявляють дріжджоподібні організми від округлої до овальної форми, розміром від 3 до 6 мкм у діаметрі, що знаходяться в позаклітинних та внутрішньоклітинних макрофагах. Виявлення чіткої середньої перегородки у дріжджових клітинах, що діляться, відрізняє *T. marneffei* від видів *Histoplasma* або *Candida* (1). У деяких пацієнтів грибок можна виявити при мікроскопічному дослідженні мазка периферичної крові, пофарбованого за Райтом (33).

Остаточний діагноз таларомікозу можна встановити за допомогою гістопатологічної демонстрації організму у біоптаті. Розрізняють три гістопатологічні форми. Гранулематозну реакцію, утворену гістіоцитами, лімфоцитами та плазматичними, епітеліоїдними й гігантськими клітинами, спостерігають у ретикулоендотеліальних органах ВІЛ-негативних або імунокомпетентних пацієнтів. Гнійна реакція розвивається з приєднанням множинних абсцесів, які спостерігають у легенях і підшкірній клітковині в імунокомпетентних пацієнтів. Анергічна та некротична реакція характеризується наявністю вогнищового некрозу, оточеного розтягнутими гістіоцитами, що містять проліферуючі грибки, які спостерігають у легенях, печінці та селезінці пацієнтів з ослабленим імунітетом (34).

Найчастіше остаточний діагноз таларомікозу базується на виділенні збудника з культур клінічних зразків.

Порівняно до інших ендемічних диморфних грибів, *T. marneffei* краще висівається на стандартних поживних середовищах ВАСТЕС і декстрозному агарі Сабуро, але для його росту і прояву температурного диморфізму потрібно від 5 до 14 днів. При температурі 25–30°C гриб росте у вигляді плісняви, утворюючи жовто-зелені колонії з сульфатними складками і червоним дифузним пігментом у середовищі. Мікроскопічно видно ниткоподібні гіфи з характерними спороносними структурами – конідієносцями та конідіями. При температурі від 32°C до 37°C гриб здійснює морфологічний перехід від плісняви до дріжджів, утворюючи колонії коричневого кольору без червоного дифузного пігменту. У лабораторних умовах під мікроскопом можна побачити лише перехідні клітини ковбасоподібної форми. Дріжджові клітини від округлої до овальної форми можна побачити лише в природньому середовищі (1).

Найвищий вихід культури спостерігають у кістковому мозку (100%), за ним ідуть ураження шкіри (90%) і крові (70%) (3, 35). Рідше таларомікоз діагностують у мокротинні, плевральній рідині, перитонеальній рідині, СМР, рідині перикарда, калі та сечі.

#### *Молекулярна діагностика*

Молекулярна діагностика таларомікозу базується на ПЛР-ампліфікації та ідентифікації послідовності специфічних ділянок у внутрішньо транскрибованих спейсерних ділянках рибосоми гриба, генів 5.8S рРНК та 18S рРНК *T. marneffei* (36–39). Ці дослідження мають високу специфічність (100%), але обмежену чутливість (від 60 до 70%). На сьогодні жоден з методів ПЛР у реальному часі не був проспективно валідований, стандартизований або комерційно розроблений для клінічного використання.

#### *Виявлення антигенів*

Комерційний тест на антиген *Aspergillus* (галактоманнан) перехресно реагує з *T. marneffei* і має чутливість 95,8% (23 з 24 пацієнтів з позитивним результатом культурального дослідження на таларомікоз були правильно ідентифіковані) та специфічність 90,9% (30 з 33 осіб без таларомікозу були правильно ідентифіковані) для виявлення таларомікозу (при граничному показнику 1,0) (40). Однак тест на галактоманнан також перехресно реагує з іншими ендемічними грибами, як-от *Histoplasma* і *Blastomyces*; проспективне оцінювання не проводили.

Mr1p ІФА виявився більш чутливим, ніж культуральне дослідження крові (у 372 культурально підтверджених випадках таларомікозу чутливість становила 86,3% при використанні Mr1p ІФА і 74% – при культуральному дослідженні крові), та високоспецифічним (специфічність становила 98,1% у 338 здорових осіб і 179 пацієнтів без ВІЛ, але з іншими інфекціями) (41). Цей аналіз було використано для скринінгу великого банку сироваток крові 8 131 пацієнта з ВІЛ у Гуанчжоу (Китай) і виявлено поширеність Mr1p-антигенемії на рівні 9,4%, причому цей показник підвищувався з 4,5 до 28,4% при зниженні кількості клітин CD4 з 200 до 50 клітин/мм<sup>3</sup>, що свідчить про значний тягар захворювання на півдні Китаю (24). У В'єтнамі за допомогою Mr1p ІФА було виявлено 4,2% випадків антигенемії у 1123 безсимптомних пацієнтів, які розпочали АРТ у 22 ВІЛ-клініках по всьому В'єтнаму та мали кількість клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>. Встановлено, що наявність антигенемії окремо асоціюється із 12-місячною смертністю (42). Враховуючи ці дані, Mr1p ІФА має кращий потенціал для виявлення інфекції на більш ранніх стадіях, ніж культуральні дослідження, і потенційно може бути використаний як інструмент скринінгу субклінічної інфекції, що дозволяє проводити превентивну протигрибкову терапію для запобігання розвитку захворювання. Це область активних досліджень.

#### *Метод матричної лазерної десорбції/іонізації під час прольоту (MALDI-TOF)*

Метод матричної лазерної десорбції/іонізації під час прольоту (MALDI-TOF) нещодавно був використаний для ідентифікації *Talaromyces* до видового рівня з культивованих зразків на основі власної бази даних, сформованої з клінічної колекції штамів *T. marneffei* (43, 44)

або з повної бібліотеки цвілевих грибів MDL Національного інституту охорони здоров'я США (45). MALDI-TOF є швидким і надійним інструментом для подальшої ідентифікації грибів, що виключає необхідність демонстрації термічного диморфізму.

#### *Тестування на чутливість до противірусних препаратів*

Показники МІК були стабільно низькими для ітраконазолу, проміжними для амфотерицину В і високими для флуконазолу. Досі лише в одному ретроспективному дослідженні, проведеному в Чіангмаї (Таїланд), дані про МІК 30 клінічних ізолятів корелювали з результатами лікування пацієнтів. Нещодавні дослідження показали низькі значення МІК для препаратів групи азолів нового покоління вориконазолу (від 0,016 до 0,063 мкг/мл) та посаконазолу (від 0,001 до 0,002 мкг/мл), а також проміжні та високі значення МІК для анідулафунгіну (від 2 до 8 мкг/мл) (46), причому в останньому дослідженні використовували комерційний тест Sensititre YeastOne™ YO10 (47). Ці результати свідчать про перспективну активність вориконазолу та посаконазолу для лікування таларомікозу і, вірогідно, нижчу ефективність ехінокандинів проти *T. marneffeii*.

#### **Запобігання зараженню**

За даними двох досліджень «випадок–контроль», проведених у Таїланді та В'єтнамі, пацієнти з 4-ю стадією ВІЛ-інфекції за класифікацією ВОЗ або кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, які мали професійний контакт з рослинами та сільськогосподарськими тваринами, зазнавали підвищеного ризику інфікування (20, 21). Ризик був вищим у дощові та вологі місяці (3, 22).

Проживання або подорожі до високогірних регіонів (тривалістю до трьох днів) в анамнезі були фактором ризику розвитку таларомікозу у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції у південному В'єтнамі (20). Враховуючи ці дані, пацієнтам з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції слід уникати відвідування високоендемичних щодо таларомікозу регіонів, особливо високогірних районів у дощові та вологі місяці (**ВІІ**).

#### **Профілактика захворювання**

Доведено, що первинна профілактика знижує захворюваність на таларомікоз та інші інвазивні грибкові інфекції. За даними ретроспективного дослідження, проведеного у Чіангмаї (Таїланд), флуконазол (в дозі 400 мг/тиждень) є настільки ж ефективним, як і ітраконазол (в дозі 200 мг/добу) для первинної профілактики (49). Проте ці дослідження були проведені до періоду широкого впровадження АРТ, мали невеликий обсяг вибірки, а переваги щодо рівня смертності не визначали. Тому первинна профілактика не набула широкого впровадження через занепокоєння щодо довготривалої токсичності, виникнення взаємодій лікарських засобів та вартості.

#### *Показання для первинної профілактики*

В усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, які постійно мешкають або тимчасово перебувають у Північному Таїланді, В'єтнамі та Південному Китаї, зокрема у сільській місцевості, і які з будь-яких причин не можуть отримувати АРТ або мають невдачу лікування без доступу до ефективних АРВП (**ВІ**), слід проводити первинну профілактику. Перевагу слід надавати ітраконазолу для п/о застосування в дозі 200 мг/добу (**ВІ**). Альтернативою є флуконазол для п/о застосування в дозі 400 мг/добу (**ВІІ**). Проведення первинної профілактики не рекомендовано у пацієнтів, які отримують або збираються розпочати ефективну АРТ. В інших географічних регіонах, за межами зазначених високоендемичних місцевостей, первинну профілактику не призначають.

#### *Показання для припинення первинної профілактики*

Первинну профілактику таларомікозу можна обґрунтовано припинити у пацієнтів, які отримують АРТ і мають стійкий показник кількості клітин CD4 ≥ 100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом понад 6 місяців (**ВІІІ**). У регіонах, де впроваджено моніторинг вірусного навантаження замість визначення кількості клітин CD4, первинну профілактику можна обґрунтовано припинити у пацієнтів, які досягли стійкої вірусологічної супресії протягом 6 місяців (**ВІІІ**).

## Лікування

За відсутності лікування дисемінований таларомікоз є смертельним захворюванням (50).

Показники смертності при застосуванні протигрибкової терапії коливаються від 10 до 30% (2, 3, 6, 16).

Протигрибкова терапія таларомікозу поділяється на фази: індукційну, консолідуючу та підтримувальну. Рекомендації з лікування ґрунтуються на результатах декількох обсерваційних досліджень, проведених у Таїланді та Китаї (51–54), а також даних нещодавно проведеного у В'єтнамі рандомізованого контрольованого дослідження «Ітраконазол проти амфотерицину В при пеніциліозі» (IVAR) (55).

У попередньому непорівняльному проспективному дослідженні 74 пацієнтів, проведеному у Таїланді, індукційна терапія дезоксихолатом амфотерицину В протягом двох тижнів з подальшою консолідуючою терапією ітраконазолом протягом 10 тижнів виявилася високоєфективною. Успішність лікування (отримання негативних результатів культурального дослідження крові, припинення лихоманки і зникнення шкірних уражень наприкінці 12-тижневого курсу лікування) становила 97% (51).

У пацієнтів з непереносимістю амфотерицину В для індукційної терапії застосовували вориконазол, при цьому було відзначено сприятливі клінічні та мікробіологічні результати у 8 з 9 пацієнтів у Таїланді (53) та 10 з 14 пацієнтів у Китаї (52).

За даними дослідження IVAR, в якому 440 пацієнтів рандомізували у 5 лікарнях В'єтнаму, було продемонстровано вищу ефективність індукційної терапії при використанні амфотерицину В порівняно до ітраконазолу, враховуючи показники 6-місячної смертності (абсолютний ризик летального наслідку становив 11 і 21% відповідно; співвідношення ризику смерті у групі ітраконазолу становило 1,88 [95% ДІ: 1,15–3,09;  $p=0,012$ ]). Пацієнти групи амфотерицину В мали значно нижчі показники виникнення ускладнень, включаючи рецидив захворювання та запальний СВІС, а також у чотири рази швидше очищення крові від збудника. Різниця у показниках смертності не залежала від тяжкості захворювання (визначеного на підставі позитивного результату культурального дослідження крові, кількісного вмісту збудника у крові або необхідності надання кисневої підтримки при госпіталізації) або імунного статусу учасника (кількість клітин  $CD4 < 50$  або  $\geq 50$  клітин/ $мм^3$ ), статусу АРТ або в/в вживання наркотичних речовин (55).

Рекомендованою індукційною терапією для всіх пацієнтів незалежно від тяжкості захворювання є призначення амфотерицину В, переважно ліпосомального амфотерицину В у дозі від 3 до 5 мг/кг маси тіла/добу, якщо він доступний, або дезоксихолату амфотерицину В у дозі 0,7 мг/кг маси тіла/добу, в/в протягом двох тижнів (AI).

Після індукційної терапії слід проводити консолідуючу терапію з використанням п/о ітраконазолу в дозі 200 мг кожні 12 годин протягом 10 тижнів (AI) (55). Далі рекомендовано призначення підтримувальної терапії (або вторинної профілактики) із застосуванням п/о ітраконазолу в дозі 200 мг/добу для запобігання виникненню рецидивів до досягнення показника кількості клітин  $CD4$  на рівні понад 100 клітин/ $мм^3$  протягом  $\geq 6$  місяців (AI) (56).

Для пацієнтів з непереносимістю будь-якої форми амфотерицину рекомендовано призначення індукційної терапії із застосуванням в/в вориконазолу в дозі 6 мг/кг кожні 12 годин у перший день (навантажувальна доза), далі – в дозі 4 мг/кг кожні 12 годин, або п/о вориконазол в дозі 600 мг кожні 12 годин у перший день (навантажувальна доза), далі – в дозі 400 мг кожні 12 годин протягом 2 тижнів (BII) (52, 53). Після цього можна застосовувати п/о вориконазол або п/о ітраконазол в дозі 200 мг кожні 12 годин для консолідуючої терапії протягом 10 тижнів, далі – ітраконазол в дозі 200 мг/добу для вторинної профілактики. Оптимальне дозування вориконазолу для вторинної профілактики тривалістю понад 12 тижнів не досліджували. Застосування ітраконазолу в індукційній терапії таларомікозу не рекомендовано, незалежно від тяжкості захворювання (AI) (55).



### *Особливості початку АРТ*

Досліджень щодо оптимального терміну початку АРТ у пацієнтів з ВІЛ, які страждають на таларомікоз, не проводили. У дослідженні IVAR середній термін до початку АРТ, однаковий в обох групах, становив 3 тижні (діапазон: 1–5 тижнів).

Випадки парадоксального СВІС було відзначено лише у групі ітраконазолу (в 11,4% пацієнтів), що свідчить про безпечність ініціації АРТ вже через один тиждень після початку ефективної протигрибкової терапії із застосуванням амфотерицину В (**ВІІІ**) (55).

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

У пацієнтів, які отримують амфотерицин В, слід проводити ретельний моніторинг для своєчасного виявлення дозозалежного нефротоксичного впливу та порушення балансу електролітів. Попереднє інфузійне введення 500–1000 мл сольового розчину знижує ризик нефротоксичного впливу (**ВІІІ**). Інтенсивність побічних реакцій, пов'язаних з інфузіями, може бути знижена попереднім введенням ацетамінофену та дифенгідраміну.

Через нестійку абсорбцію ітраконазолу та ризик взаємодії з окремими АРВП слід визначати рівень ітраконазолу в сироватці крові усіх пацієнтів для підтвердження належної концентрації (**АІІІ**). Концентрація у сироватці крові має бути >1 мкг/мл. Рекомендовано застосування ітраконазолу у формі розчину, а не капсул, враховуючи кращу біодоступність розчину, проте специфічного дослідження із залученням хворих на СНІД не проводили.

Існує ризик виникнення взаємодії лікарських засобів між препаратами групи азолів та АРВП, як-от ІІ та ННІЗТ (див. додаток, таблицю 4). Внаслідок впливу на механізм, опосередкований ізоферментами системи СYP3A4, ітраконазол та вориконазол можуть підвищувати концентрацію ІІ та ННІЗТ у крові. З іншого боку, ННІЗТ можуть дещо знижувати концентрацію ітраконазолу та вориконазолу у крові. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити ретельний моніторинг.

Були повідомлення про випадки як демаскуючого типу запального СВІС, так і парадоксального СВІС на початку проведення АРТ у пацієнтів з таларомікозом (57–59). Проте АРТ не слід відкладати через побоювання щодо розвитку СВІС (**АІІІ**).

Пацієнти з парадоксальним СВІС зазвичай мають прояви запалення, які включають еритематозні або імунологічні ураження шкіри, як-от вузлувата еритема, збільшення та болісні відчуття у периферичних лімфатичних вузлах, а також синовіт дрібних суглобів. Більшість симптомів можна контролювати шляхом обережного призначення нестероїдних протизапальних препаратів. При синовіті, який заважає повсякденній діяльності, призначають кортикостероїди (59). Хоча випадки СВІС у дослідженні IVAR не були пов'язані з підвищенням показників смертності і ефективно контролювалися на фоні продовження АРТ та протигрибкової терапії, вони асоціювалися з важчим перебігом захворювання, зокрема зниженням якості життя, збільшенням обсягу діагностичних обстежень, тривалості госпіталізації і вартості лікування (55).

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Невдача лікування таларомікозу та рецидив захворювання були пов'язані з неефективною індукційною терапією з використанням ітраконазолу, тому важливим є застосування амфотерицину В у цій фазі лікування (55). Враховуючи дані невеликої серії випадків та клінічний досвід, призначення вориконазолу може бути альтернативою для пацієнтів з непереносимістю амфотерицину В (**ВІІ**) (53).

Рецидив захворювання, пов'язаний з вищими показниками смертності (55), виникає переважно у пацієнтів, які не дотримуються АРТ або мають вірусологічну невдачу, не дотримуються консолідуючої або підтримувальної терапії з використанням ітраконазолу. Рекомендовано консультування з прихильності до лікування та проведення моніторингу взаємодії лікарських засобів при застосуванні ітраконазолу і вориконазолу, за можливості (**АІІІ**).

## Профілактика рецидиву

### *Показання для вторинної профілактики*

Результати дослідження свідчать, що у понад 50% пацієнтів, які не отримують АРТ, відбувається рецидив інфекції протягом шести місяців після відміни протигрибкової терапії (18, 22). За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного у Чіангмаї (Таїланд), п/о прийом ітраконазолу в дозі 200 мг/добу для вторинної профілактики у хворих на СНІД забезпечує зниження частоти виникнення рецидивів інфекції з 57 до 0% ( $p < 0,001$ ) (56). Після успішного завершення лікування таларомікозу всі пацієнти мають отримувати вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) із п/о застосуванням ітраконазолу в дозі 200 мг/добу (**AI**), також слід розпочати АРТ, якщо це не було зроблено на етапі гострого захворювання (**AIII**).

### *Показання для припинення вторинної профілактики*

В жодному рандомізованому контрольованому дослідженні не було продемонстровано безпечність відміни вторинної профілактики. Проте у ході ретроспективного когортного дослідження не спостерігали виникнення рецидивів таларомікозу після відміни ітраконазолу у пацієнтів, які отримують АРТ та мають кількість клітин CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup> (3, 60). Отже, вторинну профілактику можна відмінити у хворих на СНІД із стабільним показником кількості клітин CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні комбінованої АРТ протягом  $\geq 6$  місяців (**BII**). Вторинну профілактику слід поновити при зниженні кількості клітин CD4 до рівня < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (**AIII**).

### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Методи діагностики та лікування таларомікозу у вагітних жінок такі саме, як і у невагітних, з урахуванням особливостей застосування протигрибкових лікарських засобів під час вагітності. Амфотерицин В не має тератогенного впливу на тварин, при застосуванні цього лікарського засобу у жінок не виявлено підвищення показників виникнення вроджених вад розвитку. Слід проводити обстеження дітей, народжених жінками, які тривалим курсом під час вагітності отримували амфотерицин В, для виявлення порушення ниркових функцій та гіпокаліємії.

Було виявлено тератогенний вплив ітраконазолу на тварин при застосуванні у високих дозах, проте у людини відсутній метаболічний механізм, який зумовлює виявлені дефекти. Отже, отримані при моделюванні на тваринах дані не можна застосовувати до людини. При застосуванні ітраконазолу у жінок під час вагітності не виявлено підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку, але досвід є дуже обмеженим (61). Вориконазол класифікований FDA як препарат категорії D, що пов'язано з виникненням вовчої пащі та ниркових дефектів у щурів, а також з ембріотоксичним впливом на кроликів. Але дані щодо застосування вориконазолу в терапії вагітних жінок відсутні, отже, його застосування під час першого триместру вагітності не рекомендоване. Одноразовий, епізодичний прийом флуконазолу не асоціюється із виникненням вроджених вад розвитку людини. Проте були повідомлення про п'ять випадків виникнення вроджених дефектів – краніосиностозу, характерної деформації обличчя, синостозу пальців та контрактури кінцівок (ембріопатії, зумовленої застосуванням флуконазолу) – у дітей, народжених жінками, які впродовж тривалого часу отримували флуконазол в дозі  $\geq 400$  мг/добу під час вагітності.

Під час першого триместру вагітності препарати групи азолів у високих дозах рекомендовано замінити на амфотерицин В (**BIII**). Жінкам, які отримують ітраконазол або інші препарати групи азолів у курсі вторинної профілактики, слід відкласти планування вагітності до збільшення кількості клітин CD4 на фоні АРТ та можливості відміни профілактики (**BIII**). Якщо жінка завагітніла під час профілактики ітраконазолом, рішення про продовження лікування має бути індивідуальним і ґрунтуватися на поточному показнику кількості клітин CD4, рівні вірусологічної супресії та особистих побажаннях пацієнтки.

## Рекомендації з профілактики та лікування таларомікозу

### Попередження першого епізоду таларомікозу (первинна профілактика)

#### Показання для первинної профілактики

- Особи з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>, які з будь-яких причин не можуть отримувати АРТ або мають невдачу лікування без доступу до ефективних АРВП, а також:
  - проживають у високоендемичних регіонах на півночі Таїланду, у В'єтнамі та на півдні Китаю (особливо у високогірних районах під час дощових вологих місяців) (**ВІ**); або
  - проживають у країнах за межами ендемічного регіону і мають їхати до цього регіону (**ВІІІ**).

#### Первинна профілактика

- Для осіб, які проживають в ендемічних районах:
  - рекомендована схема: ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу (**ВІ**);
  - альтернативна схема: флуконазол в дозі 400 мг, п/о, один раз на тиждень (**ВІІ**).
- Для осіб, які подорожують до ендемічних районів:
  - рекомендована схема: початок прийому ітраконазолу в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу за три дні до подорожі із продовженням прийому протягом одного тижня після виїзду з ендемічного регіону (**ВІІІ**);
  - альтернативна схема: початок прийому флуконазолу в дозі 400 мг за три дні до подорожі із продовженням прийому в дозі 400 мг один раз на тиждень під час подорожі та прийомом остаточної дози після виїзду з ендемічного регіону (**ВІІІ**).

#### Показання для припинення первинної профілактики в осіб, які проживають в ендемічних регіонах

- Кількість клітин CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом ≥ 6 місяців на фоні АРТ (**ВІІ**).
- Пригнічення вірусного навантаження протягом ≥ 6 місяців на фоні АРТ (**ВІІІ**).

#### Показання для поновлення первинної профілактики

- Зниження кількості клітин CD4 до < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (**ВІІІ**) під час проживання або подорожі до районів підвищеного ризику. Первинна профілактика для мандрівників може починатися за три дні до подорожі для досягнення стабільної концентрації препарату в сироватці крові і продовжуватися протягом одного тижня після завершення подорожі (**ВІІІ**).

### Лікування гострого захворювання високого ступеня тяжкості

#### Рекомендована схема

- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–5 мг/кг/добу, в/в, протягом двох тижнів, далі – ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу, протягом 10 тижнів (**АІ**), потім – підтримувальна терапія або вторинна профілактика із застосуванням ітраконазолу в дозі 200 мг, п/о, щоденно (**АІІ**).

#### Альтернативні схеми

- В умовах недоступності ліпосомального амфотерицину В: індукційна терапія – дезоксихолат амфотерицину В у дозі 0,7 мг/кг/добу, в/в, протягом двох тижнів; консолідуюча терапія – ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу, протягом 10 тижнів (**АІ**); підтримувальна терапія або вторинна профілактика – ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, щоденно (**АІІ**).

- В умовах недоступності амфотерицину В: індукційна терапія – вориконазол в дозі 6 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом одного дня (навантажувальна доза), далі – вориконазол в дозі 4 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом двох тижнів або вориконазол в дозі 600 мг, п/о, кожні 12 годин у 1-й день (навантажувальна доза), далі – вориконазол в дозі 400 мг, п/о, кожні 12 годин протягом двох тижнів; консолідуюча терапія – вориконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу або ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу протягом максимум 10 тижнів (**ВІ**); підтримувальна терапія або вторинна профілактика – ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, щоденно (**АІІ**).
- Ітраконазол не рекомендовано для індукційної терапії таларомікозу (**АІ**).

*Критерії для припинення постійної підтримувальної терапії*

- Кількість клітин CD4 > 100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом ≥ 6 місяців на фоні АРТ (**ВІ**).
- Вірусологічна супресія протягом ≥ 6 місяців на фоні АРТ (**ВІІ**).

*Критерії для поновлення постійної підтримувальної терапії*

- Зниження кількості клітин CD4 до < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (**АІІ**).

### **Інші рекомендації**

- Для покращення результатів лікування таларомікозу АРТ можна розпочинати вже через тиждень після початку індукційної терапії з використанням амфотерицину В (**ВІ**).
- Враховуючи нестійку абсорбцію ітраконазолу, значну міжіндивідуальну варіативність і нелінійні фармакокінетичні властивості вориконазолу, а також потенційний ризик виникнення взаємодії лікарських засобів з АРВП, слід контролювати концентрацію ітраконазолу та вориконазолу, при цьому концентрація у сироватці крові має становити > 0,5 мкг/мл для ітраконазолу і > 1 мкг/мл для вориконазолу (**ВІІ**). Застосування як ітраконазолу, так і вориконазолу може призводити до виникнення значних медикаментозних взаємодій з різними АРВП; може знадобитись коригування дозування; також можна розглянути проведення моніторингу взаємодії лікарських засобів для ведення терапії (див. таблиці взаємодії лікарських засобів у Настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків для отримання подальших рекомендацій).

### **Літературні джерела**

1. Vanittanakom N, Cooper CR, Jr., Fisher MC, Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):95–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418525>.
2. Hu Y, Zhang J, Li X, et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in mainland China. *Mycopathologia.* 2013;175(1–2):57–67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983901>.
3. Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):945–952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427403>.
4. Ranjana KH, Priyokumar K, Singh TJ, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in Manipur state, India. *J Infect.* 2002;45(4):268–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423616>.
5. Samson RA, Yilmaz N, Houbraken J, et al. Phylogeny and nomenclature of the genus *Talaromyces* and taxa accommodated in *Penicillium* subgenus *Biverticillium*. *Stud Mycol.* 2011;70(1):159–183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308048>.

6. Jiang J, Meng S, Huang S, et al. Effects of *Talaromyces marneffe* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(2):233–241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29698815>.
7. Larsson M, Nguyen LH, Wertheim HF, et al. Clinical characteristics and outcome of *Penicillium marneffe* infection among HIV-infected patients in northern Vietnam. *AIDS Res Ther*. 2012;9(1):24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897817>.
8. Wu TC, Chan JW, Ng CK, Tsang DN, Lee MP, Li PC. Clinical presentations and outcomes of *Penicillium marneffe* infections: a series from 1994 to 2004. *Hong Kong Med J*. 2008;14(2):103–109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382016>.
9. Feng RF, Ma Y, Liu ZF, et al. [Specific causes of death among 381 AIDS patients who died in hospitals]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2013;34(12):1237–1241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518028>.
10. Nga TV, Parry CM, Le T, et al. The decline of typhoid and the rise of non-typhoid salmonellae and fungal infections in a changing HIV landscape: bloodstream infection trends over 15 years in southern Vietnam. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106(1):26–34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137537>.
11. Qi T, Zhang R, Shen Y, et al. Etiology and clinical features of 229 cases of bloodstream infection among Chinese HIV/AIDS patients: a retrospective cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(11):1767–1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27502930>.
12. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffe* infection in southeast Asia. *Lancet*. 1994;344(8915):110–113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912350>.
13. Antinori S, Gianelli E, Bonaccorso C, et al. Disseminated *Penicillium marneffe* infection in an HIV-positive Italian patient and a review of cases reported outside endemic regions. *J Travel Med*. 2006;13(3):181–188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16706952>.
14. Cristofaro P, Mileno MD. *Penicillium marneffe* infection in HIV-infected travelers. *AIDS Alert*. 2006;21(12):140–142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17191362>.
15. Chan JF, Lau SK, Yuen KY, Woo PC. *Talaromyces (Penicillium) marneffe* infection in non-HIV-infected patients. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5:e19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26956447>.
16. Son VT, Khue PM, Strobel M. Penicilliosis and AIDS in Haiphong, Vietnam: evolution and predictive factors of death. *Med Mal Infect*. 2014;44(11–12):495–501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391487>.
17. Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of *Penicilliosis marneffe* among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094273>.
18. Cao C, Liang L, Wang W, et al. Common reservoirs for *Penicillium marneffe* infection in humans and rodents, China. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(2):209–214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21291590>.
19. Huang X, He G, Lu S, Liang Y, Xi L. Role of *Rhizomys pruinosus* as a natural animal host of *Penicillium marneffe* in Guangdong, China. *Microb Biotechnol*. 2015;8(4):659–664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824250>.

20. Le T, Jonat B, Kim Cuc N, al E. The exposure and geospatial risk factors for AIDS-associated penicilliosis in Vietnam. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2015; Seattle, WA.
21. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Praparattanapan J, Nelson KE. Case-control study of risk factors for *Penicillium marneffe*i infection in human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1080–1086. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195061>.
22. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Nelson KE. Seasonal variation of disseminated *Penicillium marneffe*i infections in northern Thailand: a clue to the reservoir? *J Infect Dis*. 1996;173(6):1490–1493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648227>.
23. Bulterys PL, Le T, Quang VM, Nelson KE, Lloyd-Smith JO. Environmental predictors and incubation period of AIDS-associated *Penicillium marneffe*i infection in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1273–1279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386634>.
24. Wang YF, Xu HF, Han ZG, et al. Serological surveillance for *Penicillium marneffe*i infection in HIV-infected patients during 2004–2011 in Guangzhou, China. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):484–489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677258>.
25. Castro-Lainez MT, Sierra-Hoffman M, Lompart-Zeno J, et al. *Talaromyces marneffe*i infection in a non-HIV non-endemic population. *IDCases*. 2018;12:21–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29942740>.
26. Hilmarisdottir I, Coutellier A, Elbaz J, et al. A French case of laboratory-acquired disseminated *Penicillium marneffe*i infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994;19(2):357–358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986922>.
27. Hermans F, Ombelet S, Degezelle K, et al. First-in-man observation of *Talaromyces marneffe*i-transmission by organ transplantation. *Mycoses*. 2017;60(3):213–217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687582>.
28. Sirisanthana T. *Penicillium marneffe*i infection in patients with AIDS. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3 Suppl):561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11485672>.
29. Chen J, Zhang R, Shen Y, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Penicilliosis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in Eastern China. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(6):1350–1354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719279>.
30. Le T, Huu Chi N, Kim Cuc NT, et al. AIDS-associated *Penicillium marneffe*i infection of the central nervous system. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1458–1462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054180>.
31. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):e334–e343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28774701>.
32. Zheng J, Gui X, Cao Q, et al. A Clinical Study of Acquired Immunodeficiency Syndrome Associated *Penicillium Marneffe*i Infection from a Non-Endemic Area in China. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26083736>.
33. Supparatpinyo K, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffe*i infection diagnosed on examination of a peripheral blood smear of a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1994;18(2):246–247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8161635>.
34. Deng Z, Ribas JL, Gibson DW, Connor DH. Infections caused by *Penicillium marneffe*i in China and Southeast Asia: review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. *Rev Infect Dis*. 1988;10(3):640–652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3293165>.



35. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, Uthammachai C, Nelson KE, Sirisanthana T. *Penicillium marneffe* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1992;14(4):871–874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1315586>.
36. LoBuglio KF, Taylor JW. Phylogeny and PCR identification of the human pathogenic fungus *Penicillium marneffe*. *J Clin Microbiol*. 1995;33(1):85–89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699073>.
37. Pornprasert S, Praparattanapan J, Khamwan C, et al. Development of TaqMan real-time polymerase chain reaction for the detection and identification of *Penicillium marneffe*. *Mycoses*. 2009;52(6):487–492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207847>.
38. Hien HTA, Thanh TT, Thu NTM, et al. Development and evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection of *Talaromyces marneffe* MP1 gene in human plasma. *Mycoses*. 2016;59(12):773–780. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27453379>.
39. Dankai W, Pongpom M, Vanittanakom N. Validation of reference genes for real-time quantitative RT-PCR studies in *Talaromyces marneffe*. *J Microbiol Methods*. 2015;118:42–50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327538>.
40. Huang YT, Hung CC, Liao CH, Sun HY, Chang SC, Chen YC. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffe* infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2858–2862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596363>.
41. Thu NT, Chan JF, Hien HTA, et al. Clinical performance of the Mp1p immunoassay for rapid diagnosis of *Talaromyces marneffe* infection. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017; Seattle, WA.
42. Thu N, Dat V, Chan J, et al. Asymptomatic *Talaromyces marneffe* infection is associated with HIV mortality. Presented at: Asia Pacific AIDS and CoInfection Conference; 2018; Hong Kong, China.
43. Borman AM, Fraser M, Szekely A, Johnson EM. Rapid and robust identification of clinical isolates of *Talaromyces marneffe* based on MALDI-TOF mass spectrometry or dimorphism in *Galleria mellonella*. *Med Mycol*. 2019;57(8):969–975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30649411>.
44. Lau SK, Lam CS, Ngan AH, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for rapid identification of mold and yeast cultures of *Penicillium marneffe*. *BMC Microbiol*. 2016;16:36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965891>.
45. Li L, Chen K, Dhungana N, Jang Y, Chaturvedi V, Desmond E. Characterization of Clinical Isolates of *Talaromyces marneffe* and Related Species, California, USA. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(9):1765–1768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31441765>.
46. Lau SK, Lo GC, Lam CS, et al. *In vitro* activity of posaconazole against *Talaromyces marneffe* by broth microdilution and etest methods and comparison to itraconazole, voriconazole, and anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28031205>.
47. Lei HL, Li LH, Chen WS, et al. Susceptibility profile of echinocandins, azoles and amphotericin B against yeast phase of *Talaromyces marneffe* isolated from HIV-infected patients in Guangdong, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(6):1099–1102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29536323>.



48. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):277–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740718>.
49. Chaiwarith R, Fakthongyoo A, Praparattanapan J, Boonmee D, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Itraconazole vs fluconazole as a primary prophylaxis for fungal infections in HIV-infected patients in Thailand. *Curr HIV Res*. 2011;9(5):334–338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21916838>.
50. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(11):2407–2411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285625>.
51. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1998;26(5):1107–1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597237>.
52. Ouyang Y, Cai S, Liang H, Cao C. Administration of voriconazole in disseminated *Talaromyces (Penicillium) marneffei* infection: a retrospective study. *Mycopathologia*. 2017;182(5–6):569–575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108867>.
53. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):350–353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690411>.
54. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, et al. An efficacy study of itraconazole in the treatment of *Penicillium marneffei* infection. *J Med Assoc Thai*. 1992;75(12):688–691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1339213>.
55. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2329–2340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614691>.
56. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1739–1743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9845708>.
57. Hall C, Hajjawi R, Barlow G, Thaker H, Adams K, Moss P. *Penicillium marneffei* presenting as an immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a patient with advanced HIV. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012007555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23362074>.
58. Liu X, Wu H, Huang X. Disseminated *Penicillium marneffei* infection with IRIS. *IDCases*. 2015;2(4):92–93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26793468>.
59. Thanh NT, Vinh LD, Liem NT, et al. Clinical features of three patients with paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Talaromyces marneffei* infection. *Med Mycol Case Rep*. 2018;19:33–37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29379703>.
60. Chaiwarith R, Charoenyos N, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Penicilliosis marneffei* in AIDS patients after HAART. *AIDS*. 2007;21(3):365–367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255744>.
61. Pilmis B, Jullien V, Sobel J, Lecuit M, Lortholary O, Charlier C. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):14–22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25204341>.

# Лейшманіоз

(останні зміни внесено 6 лютого 2017 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

## Епідеміологічні характеристики

Збудниками лейшманіозу є облигатні найпростіші мікроорганізми, які розмножуються у внутрішньоклітинних вакуолях макрофагів та інших мононуклеарних клітин. Рід *Leishmania* традиційно поділяється на численні види, які є збудниками захворювань шкіри, слизових оболонок або/та внутрішніх органів (1, 2).

Лейшманіоз зустрічається у 98 тропічних та субтропічних країнах, а також у країнах південної Європи, щорічно спостерігають до 1,5 млн нових випадків – приблизно 1,2 млн випадків шкірного лейшманіозу та 0,4 млн вісцерального лейшманіозу (3). Станом на березень 2010 року випадки коінфекції ВІЛ/лейшманіоз спостерігали у 35 країнах, найчастішою формою лейшманіозу є вісцеральне захворювання (3, 4). Перші випадки коінфекції ВІЛ/лейшманіоз було виявлено в Іспанії наприкінці 1980-х років. У період 1980–1990-х років понад 90% випадків наявності супутньої інфекції спостерігали у Південній Європі (3, 5). Після впровадження комбінованої АРТ частота випадків захворюваності істотно знизилась у розвинених країнах (6, 7), але в окремих частинах Азії, Африки та Латинської Америки поширеність коінфекції ВІЛ/лейшманіоз зростає (3, 4, 8, 9). За даними однієї великої спеціалізованої клініки у Біхарі (Індія), частота випадків виявлення ВІЛ-інфекції у хворих на вісцеральний лейшманіоз підвищилась з 0,88% у 2000 році до 2,18% у 2006 році (3). У ході дослідження, проведеного у клінічному центрі в м. Хумера (північно-західна частина Ефіопії), було встановлено, що 31% пацієнтів з вісцеральним лейшманіозом були інфіковані також і ВІЛ (10). В імунокомпетентних людей-носіїв *Leishmania* здебільшого симптоми відсутні. В більшості ендемічних регіонів у 30% населення виявляють латентну інфекцію, підтверджену позитивними результатами шкірного тесту (11–13). Після первинного інфікування *Leishmania* зберігають життєздатність в організмі здорової людини протягом тривалого часу, чим зумовлений ризик реактивації за наявності імунодефіциту. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без прогресуючої імуносупресії прояви захворювання подібні до таких в імунокомпетентних осіб. При прогресуючому імунодефіциті (тобто при кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>) маніфестації лейшманіозу можуть бути атиповими та важчими з частішими випадками рецидиву після лікування, зокрема із захворюванням на вісцеральний лейшманіоз (14, 15).

В ендемічних регіонах переносниками збудників лейшманіозу є інфіковані москіти роду *Phlebotomus* та *Lutzomyia* (2). Проте, за підрахунками, у Південній Європі *Leishmania infantum* – вісцеральна інфекція – у ВІЛ-інфікованих пацієнтів асоціюється із застосуванням наркотиків ін'єкційним шляхом, що свідчить про ризик інфікування *Leishmania* також і при використанні уживаних голочок (16). Наявність *Leishmania* виявлено у 34–52% шприців, які використовували ЛВНІ у Мадриді; ґрунтуючись на молекулярних характеристиках, дослідниками описаний новий, важливий з епідеміологічної точки зору, цикл поширення лейшманіозу, який полягає у механічній передачі амастигот через шприци (17, 18).

## Клінічні прояви

Лейшманіоз має різні прояви, головними з яких є шкірна та вісцеральна форми захворювання, проте існують й інші форми, як-от лейшманіоз із ураженням слизових оболонок (або шкіри та слизових оболонок), дисемінований шкірний лейшманіоз, дифузний шкірний лейшманіоз (тегументарний лейшманіоз) та пост-кала-азар шкірний лейшманіоз. Найчастішим клінічним проявом лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є синдром системного вісцерального захворювання, але його поширеність варіює залежно від географічного регіону через різницю у домінуючому виді паразитів. В Європі вісцеральне захворювання виявляють у 95% випадків (87-типове вісцеральне захворювання, 8-атипове вісцеральне захворювання) (4, 5). Навпаки, у Бразилії спостерігали форми з ураженням слизових оболонок (у 43% випадків), внутрішніх органів (у 37%) та шкіри (у 20%) (19).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вісцеральним захворюванням за результатами медичного огляду та лабораторних досліджень найчастіше виявляють ознаки лихоманки (65–100%), загального нездужання (70–90%), спленомегалії (зазвичай помірного ступеня) (60–90%), гепатомегалії без спленомегалії (34–85%), гепатоспленомегалії (68–73%), лімфаденопатії (12–57%) та панцитопенії (50–80%) (5, 15). Також спостерігають анемію, зазвичай важкого перебігу, із вмістом гемоглобіну <10 г/дл (49–100%), помірну лейкопенію із вмістом лейкоцитів <2400 на мкл (56–95%) та тромбоцитопенію (52–93%). Вираженість спленомегалії у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією є меншою, ніж в імунокомпетентних пацієнтів з вісцеральним лейшманіозом (15). Були повідомлення про атипові прояви у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією, зокрема ураження верхнього та нижнього відділів ШКТ, легень, плевральної і черевної порожнини, шкіри (4–6, 15, 20). Ураження стравоходу може призводити до дисфагії та одиофагії; у таких випадках необхідним є проведення диференційної діагностики для виключення інших причин езофагіту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, наприклад, кандидозу (5). Також було описано невиразкові шкірні ураження, схожі на СК, вузловий дифузний лейшманіоз та пост-кала-азар шкірний лейшманіоз (21–23). Проте виявлення амастигот *Leishmania* у шкірі можливе і за відсутності уражень або в комбінації з іншими патологіями, як-от СК, їхня наявність не є доказом того, що причиною таких уражень є саме паразитарна інвазія (24, 25).

У європейців, хворих на СНІД, спостерігали ураження слизових оболонок із впливом на сусідні тканини, асоційовані із слабкою відповіддю на антигени *Leishmania*, на відміну від захворювання з ураженням слизових оболонок та шкіри в імунокомпетентних осіб, що супроводжується значною відповіддю, підтвердженою результатами шкірних тестів (20, 26, 27).

### Діагностика

Виявлення паразитів роду *Leishmania* за результатами гістологічного та культурального дослідження, а також дослідження мазків у зразках тканин (зіскрібків, аспірату та біоптату), є стандартом діагностики шкірного лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (4, 5).

Встановлення діагнозу вісцерального лейшманіозу ґрунтується на виявленні паразитів за результатами дослідження мазків крові (якщо аналіз проводить досвідчений спеціаліст, метод характеризується приблизно 50% чутливістю), мазків із лейкоцитарною плівкою, за результатами культурального дослідження зразків периферичної крові, дослідження мазків або культурального дослідження аспірату кісткового мозку чи селезінки. Альтернативним методом підтвердження наявності *Leishmania* у зразках крові або тканин у пацієнтів з коінфекцією є виявлення нуклеїнових кислот *Leishmania* за допомогою ПЛР із ампліфікацією (> 95% чутливість) (18).

Серологічні тести для виявлення антитіл до антигенів *Leishmania* характеризуються високою чутливістю при діагностиці вісцерального лейшманіозу в імунокомпетентних осіб (28). Серологічні дослідження не слід застосовувати у скринінгових обстеженнях через можливість отримання позитивного результату і у пацієнтів з безсимптомною інфекцією. Проведення серологічного тестування рекомендоване лише для підтвердження діагнозу у пацієнтів з відповідною клінічною картиною та епідеміологічним анамнезом, який свідчить про можливу наявність вісцерального лейшманіозу. Серологічні методи мають низьку чутливість при діагностиці ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зокрема в Європі, тому за наявності клінічної підозри слід шукати шляхи для підтвердження паразитарної інвазії (4, 5, 29).

Використання рекомбінантного антигену при проведенні ІФА може підвищити чутливість дослідження, але у частини пацієнтів з коінфекцією отримують хибнонегативний результат серологічного дослідження (30). Метод імуноблотингу із застосуванням розчинного антигену *Leishmania infantum* забезпечує успішне виявлення специфічних антитіл у 70% пацієнтів в Європі (29). Слід зазначити доволі високу чутливість серологічних тестів при

використанні у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/лейшманіоз в Ефіопії (77–89% у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вісцеральним лейшманіозом проти 87–95% у хворих на вісцеральний лейшманіоз без ВІЛ-інфекції) (31). Шкірні тести майже завжди дають негативний результат при активному вісцеральному лейшманіозі незалежно від наявності чи відсутності ВІЛ-інфекції (2).

### **Запобігання зараженню**

Запобігання інфікуванню лейшманіозом полягає в контролі хазяїв-резервуарів у регіонах із зоонозним типом передачі та боротьбі з переносниками, наприклад, обробці приміщень інсектицидами та/або застосуванні оброблених інсектицидом надліжкових сіток. Найкращий метод запобігання зараженню при відвідуванні ендемічних регіонів полягає у захисті від укусів москітів. До персональних захисних заходів відносять мінімізацію перебування просто неба вночі, використання захисного одягу, обробку репелентами незахищених ділянок шкіри.

Належним заходом зниження ризику зараження збудниками інфекційних захворювань для ЛВНІ є, наприклад, впровадження програм обміну голок і шприців.

### **Профілактика захворювання**

Первинна хіміопрофілактика для запобігання лейшманіозу не рекомендована, належні методи скринінгу або профілактичної терапії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з групи ризику зараження відсутні. Вакцини від лейшманіозу не існують.

### **Лікування**

#### *Вісцеральний лейшманіоз*

При лікуванні вісцерального лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів застосування стандартних та ліпідних форм амфотерицину В є принаймні не менш ефективними за п'ятивалентну сурму (4, 32–35). Ліпосомальний амфотерицин В та ліпідний комплекс амфотерицину В зазвичай має кращий профіль переносимості, ніж традиційний амфотерицин В (амфотерицин В дезоксихолат) або п'ятивалентна сурма (натрію стибоглюконат) (36–38). Оптимальний режим дозування амфотерицину В не визначено (39, 40). Ефективним є введення ліпосомальної форми препарату в дозі 2–4 мг/кг маси тіла щоденно чи переривчасто (наприклад, в дозі 4 мг/кг у 1–5-, 10-, 17-, 24-, 31- та 38-й дні) до досягнення загальної кумулятивної дози у 20–60 мг/кг маси тіла (АІІ) або в/в введення амфотерицину В дезоксихолату в дозі 0,5–1,0 мкг/кг маси тіла/добу до досягнення загальної кумулятивної дози у 1,5–2,0 г (ВІІ) (32, 35, 39, 41–43). Альтернативою може бути введення п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату), доступної для США у CDC, в дозі 20 мг/кг/добу, в/в або в/м, впродовж 28 днів (ВІІ).

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою натрію стибоглюконат не зареєстрований.*

Додатковими варіантами лікування вісцерального лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є пероральний прийом мілтефозину та парентеральне введення паромоміцину.

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами мілтефозин і паромоміцин не зареєстровані.*

За наявними даними, частота одужання від вісцерального лейшманіозу у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, становить близько 95% (44). В Ефіопії відзначають нижчі показники початкового одужання від лейшманіозу у пацієнтів з коінфекцією при застосуванні мілтефозину порівняно до результатів використання п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату) (78 та 90% відповідно), але й також нижчі показники смертності (45).

Дозування для дорослих становить 100 мг/добу, тривалість курсу – 4 тижні. Дані на користь призначення мілтефозину пацієнтам з коінфекцією обмежені, але можливе його використання у терапії вісцерального лейшманіозу в Європі, у межах програм індивідуального застосування (СІІ) (45, 46). Поширеним явищем є виникнення симптомів з боку ШКТ, але зазвичай це не обмежує лікування. Ефективність застосування паромоміцину (аміноглікозиду, доступного за межами США) було відзначено в Індії при лікуванні невеликої кількості неінфікованих ВІЛ пацієнтів, хворих на вісцеральний лейшманіоз; на сьогодні його використовують у низці країн (40). Інформація щодо ефективності застосування паромоміцину в терапії пацієнтів з коінфекцією відсутня. Дані нещодавнього дослідження результатів комбінованої терапії (ліпосомальний амфотерицин + мілтефозин або паромоміцин, мілтефозин + паромоміцин), проведеного в Індії із залученням пацієнтів з неважкою формою вісцерального лейшманіозу, свідчать про перспективні результати (47). Необхідним є проведення подальших досліджень для підтвердження ефективності таких схем при тяжкому вісцеральному лейшманіозі в інших географічних регіонах, а також за наявності супутньої ВІЛ-інфекції.

### *Шкірний лейшманіоз*

Наявні лише окремі дані щодо ефективності лікування шкірного, шкірно-слизового або дифузного шкірного лейшманіозу у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією. Враховуючи дані, отримані для неінфікованих ВІЛ пацієнтів, хворих на шкірний лейшманіоз, а також дані окремих пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід призначати ліпосомальний амфотерицин В (ВІІ) за схемою, наведеною вище (48), або п'ятивалентну сурму (натрію стибоглюконат) з урахуванням форми захворювання та клінічної відповіді (ВІІ) (2, 49, 50). Проте під впливом п'ятивалентної сурми можливе підвищення вірусної транскрипції та реплікації ВІЛ у культурах моноклеарних клітин периферичної крові людини, що ставить під сумнів доцільність застосування лікарського засобу в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів (51).

Альтернативним варіантом лікування при шкірному лейшманіозі є призначення мілтефозину, паромоміцину для місцевого застосування, введення в уражені ділянки п'ятивалентної сурми, а також застосування місцевої теплової терапії; однак для пацієнтів з коінфекцією дані відсутні; відомо, що ефективність альтернативних варіантів терапії в імунокомпетентних пацієнтів залежить від виду *Leishmania* (40, 52–54).

### *Особливості початку АРТ*

Починати або оптимізувати АРТ слід відповідно до стандартних рекомендацій для ВІЛ-інфікованих пацієнтів (АІІ). Специфічні дані щодо початку АРТ у хворих на лейшманіоз відсутні. Належне проведення АРТ істотно підвищує показники виживаності у пацієнтів з коінфекцією в Європі, а також забезпечує зниження ризику виникнення рецидивів після завершення ефективного лікування лейшманіозу (7, 15, 55). Отже, АРТ слід розпочинати в усіх пацієнтів з ВІЛ за першої можливості (АІІ).

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

При отриманні пацієнтами ліпосомального амфотерицину В слід проводити моніторинг для виявлення дозозалежного нефротоксичного впливу, порушення балансу електролітів та побічних реакцій, зумовлених інфузією (АІІ). Для зниження інтенсивності побічних реакцій, зумовлених інфузією, слід попередньо вводити ацетамінофен, дифенгідрамін або кортикостероїди у малих дозах (ВІІ). Призначення інфузії 1 л сольового розчину за одну годину до введення лікарського засобу допомагає знизити погіршення гломерулярних функцій під час лікування (ВІІ). Частота випадків нефротоксичного впливу при отриманні ліпосомального амфотерицину В або ліпідного комплексу амфотерицину В нижча, ніж при застосуванні амфотерицину В дезоксихолату (37). Застосування амфотерицину В дезоксихолату також пов'язано з підвищенням ризику виникнення анемії (33).

Слід проводити ретельний моніторинг пацієнтів, які отримують п'ятивалентну сурму (натрію стибоглюконат), для своєчасного виявлення побічних реакцій (49). Загалом, при застосуванні цього препарату в дозі 20 мг/кг/добу більш ніж у 60% пацієнтів спостерігають одну чи декілька з таких реакцій: тромбофлебіт, анорексія, міальгія, артралгія, біль у животі, підвищення рівня печінкових трансаміназ, амілази або ліпази, а також (у деяких пацієнтів) клінічний панкреатит. Під час терапії рекомендоване щотижневе проведення електрокардіографічного обстеження. Особливу увагу слід приділяти змінам, які можуть бути ранніми ознаками кардіотоксичного впливу, а саме: подовження інтервалу Q–T та інверсія зубця T (СIII). Були повідомлення про рідкісні випадки аритмії та раптової смерті (33, 41). Побічні реакції важкого перебігу при застосуванні п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату), зокрема гострий панкреатит та лейкопенію, частіше відзначають у пацієнтів з коінфекцією, ніж у неінфікованих ВІЛ пацієнтів (56).

Після початку АРТ через СВІС спостерігали нові випадки симптоматичного вісцерального та шкірного лейшманіозу (57, 58). В окремих випадках відзначали виникнення пост-калазар шкірного лейшманіозу або дисемінованого шкірного лейшманіозу (59–62). Проте наявний досвід лікування СВІС-асоційованого лейшманіозу є недостатнім для розроблення специфічних рекомендацій.

#### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Пацієнтам з відсутністю відповіді на початковий курс терапії або при рецидивах після початкового лікування слід призначити повторний курс початкової чи альтернативної терапії, дотримуючись однієї з рекомендованих вище схем (AIII). Частота відповіді на повторний курс терапії є такою ж, як на початковий курс, хоча у деяких пацієнтів захворювання набуває хронічного перебігу, із низкою рецидивів, всупереч агресивному лікуванню гострого захворювання та проходженню підтримувальної терапії.

Імунотерапію, зокрема з використанням інтерферону-гамма та рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору людини, експериментально застосовували як допоміжну при лікуванні рефрактерних випадків лейшманіозу (63, 64). Однак клінічне дослідження результатів застосування п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату) у поєднанні з інтерфероном-гамма в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вісцеральним лейшманіозом було припинено достроково через отримання висновків проміжного аналізу із відсутністю переваги застосування цієї схеми порівняно до окремого застосування п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату) (41). Крім того, були повідомлення про прискорене прогресування СК у двох ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на вісцеральний лейшманіоз, при застосуванні інтерферону-гамма (24).

#### **Профілактика рецидиву**

Після завершення лікування лейшманіозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто виникають рецидиви, зокрема вісцерального лейшманіозу та дисемінованого шкірного лейшманіозу, при чому частота виникнення рецидивів зворотно пропорційна кількості клітин CD4. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на вісцеральний лейшманіоз, які не отримували АРТ або в яких була відсутня відповідь на АРТ, ризик виникнення рецидиву через 6 та 12 місяців становить 60% та 90% відповідно за відсутності вторинної профілактики (постійної підтримувальної терапії) (5, 65). Таким чином, рекомендовано призначення вторинної профілактики із застосуванням препарату, ефективного проти лейшманіозу, принаймні через кожні 2–4 тижні, зокрема пацієнтам з вісцеральним лейшманіозом та кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (AII) (5, 15, 34, 65).

У ході єдиного рандомізованого випробування із призначення вторинної профілактики порівнювали результати застосування ліпідного комплексу амфотерицину В (в дозі 3 мг/кг, з інтервалом у 21 день) у терапії 8 пацієнтів із наслідками відсутності профілактики (9 пацієнтів); за даними подальшого спостереження протягом року, частота виникнення

рецидивів становила 50 та 78% відповідно (34). Відповідно до результатів ретроспективних обсерваційних досліджень, щомісячний прийом п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату) або ліпідних препаратів амфотерицину В, раз на 2–4 тижні, також асоціювався із зниженням частоти виникнення рецидивів (15, 65). Для вторинної профілактики слід застосовувати ліпосомальний амфотерицин В (в дозі 4 мг/кг, раз на 2–4 тижні) або ліпідні комплекси амфотерицину В (в дозі 3 мг/кг, раз на 21 день) (АІІ). Альтернативним варіантом є призначення п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату), в дозі 20 мг/кг, в/в або в/м, через кожні 4 тижні (ВІІ). Хоча пентамідин вже не рекомендований для лікування первинного вісцерального лейшманіозу, можливе його застосування як альтернативного лікарського засобу для вторинної профілактики в дозі 6 мг/кг, в/в, через кожні 2–4 тижні (СІІІ) (66). Застосування аллопуринолу (в дозі 300 мг, п/о, тричі на добу) для підтримувальної терапії є менш ефективним, ніж щомісячне отримання п'ятивалентної сурми, тому його призначення **не рекомендоване** (ВІІ) (65). Попри відсутність оприлюднених даних щодо ефективності, підтримувальна терапія може бути призначеною для пацієнтів з ослабленим імунітетом та шкірним лейшманіозом, в яких часто спостерігають рецидиви захворювання після завершення належного лікування (СІІІ).

***Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою пентамідин ізетіонат не зареєстрований.*

#### *Показання для припинення вторинної профілактики*

Окремі дослідники вважають, що вторинну профілактику лейшманіозу можна припинити після підвищення кількості клітин CD4 до рівня >200–350 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ (67). Проте інші спеціалісти вважають, що вторинну профілактику слід продовжувати протягом усього життя. За даними одного дослідження, позитивний результат виявлення *Leishmania* у периферичній крові методом ПЛР корелює із високим ризиком виникнення рецидиву (68). Таким чином, через обмеженість оприлюднених даних та результатів клінічних випробувань рекомендації щодо відміни вторинної профілактики у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і лейшманіозом відсутні.

#### *Особливі рекомендації під час вагітності*

Особливості діагностики у вагітних жінок такі ж, як і у невагітних. За даними одного дослідження, під час вагітності ураження при шкірному лейшманіозі можуть мати більший обсяг, частіше бувають екзофітними та, за відсутності лікування, захворювання пов'язано з підвищенням ризику передчасних пологів і мертвородження (69). В інструкції із застосування препаратів п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату, доступного у США через CDC, та меглуміну сурм'яної кислоти) зазначено, що ці лікарські засоби протипоказані для вагітних жінок, хоча окремі препарати сурми не мали тератогенного впливу у курчат, щурів та вівець (70–72). Позитивні клінічні наслідки та результати вагітності спостерігали у ряді випадків при отриманні невеликою кількістю жінок меглуміну сурм'яної кислоти, амфотерицину В дезоксихолату або ліпосомального амфотерицину В (73–76). За висновками ретроспективного аналізу, у жінок з вісцеральним лейшманіозом під час вагітності може підвищуватись частота випадків передчасних пологів і спонтанного аборту, зокрема у першому триместрі та при отриманні препаратів сурми (77, 78). Враховуючи, що вісцеральний лейшманіоз є потенційно летальним захворюванням, відтермінування лікування на період після пологів є неприйнятним. Ліпосомальний амфотерицин В є найкращим вибором для лікування вісцерального лейшманіозу під час вагітності з огляду на ризик токсичного впливу та відсутність досвіду застосування препаратів п'ятивалентної сурми у терапії вагітних жінок (АІІІ) (74). Альтернативою є застосування амфотерицину В дезоксихолату (АІІІ) або препаратів



п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату) (AIII). Мілтефозин є тератогенним лікарським засобом, його застосування під час вагітності протипоказане (40). Випадки перинатальної передачі *Leishmania* спостерігали рідко, загалом зареєстровано 13 випадків (77, 79–81). Дані щодо ризику передачі *Leishmania* від ВІЛ-інфікованої жінки до дитини відсутні.

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою антимонат меглюміну (п'ятивалентна сурма (Sb5+) не зареєстрований.*

## Рекомендації з лікування вісцерального та шкірного лейшманіозу

### Лікування вісцерального лейшманіозу

#### Рекомендовані схеми

- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 2–4 мг/кг, в/в, щоденно (AII); або
- Ліпосомальний амфотерицин В з інтервальним режимом (тобто в дозі 4 мг/кг у 1–5-, 10-, 17-, 24-, 31- і 38-й дні) (AII).
- До досягнення кумулятивної дози у 20–60 мг/кг (AII).

#### Альтернативні схеми

- Інші ліпідні комплекси амфотерицину В, режим дозування зазначено вище; або
- Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,5–1,0 мг/кг, в/в, щоденно, до досягнення кумулятивної дози у 1,5–2,0 г (BII); або
- П'ятивалентна сурма (натрію стибоглюконат) в дозі 20 мг/кг, в/в або в/м, протягом 28 днів (BII) (слід звернутись до служби лікарських засобів CDC за номером телефону (404) 639-3670, [drugservice@cdc.gov](mailto:drugservice@cdc.gov); у невідкладних випадках слід звертатись за номером телефону: (770) 488-7100).
- Мілтефозин (CIII) (доступний у США через [www.Profounda.com](http://www.Profounda.com)):
  - для пацієнтів з масою тіла 30–44 кг: в дозі 50 мг, п/о, 2 рази на добу, протягом 28 днів;
  - для пацієнтів з масою тіла  $\geq 45$  кг: в дозі 50 мг, п/о, 3 рази на добу, протягом 28 днів.

### Постійна підтримувальна терапія для запобігання вісцеральному лейшманіозу

#### Показання

- Пацієнти з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, хворі на вісцеральний лейшманіоз (AII).

#### Рекомендовані схеми

- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 4 мг/кг, через кожні 2–4 тижні (AII); або
- Ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 3 мг/кг, раз на 21 день (AII).

#### Альтернативна схема

- П'ятивалентна сурма (натрію стибоглюконат) в дозі 20 мг/кг, в/в або в/м, раз на 4 тижні (BII).

### Показання для припинення постійної підтримувальної терапії

Деякі дослідники припускають, що терапію можна припинити після стійкого (>3–6 місяців) підвищення кількості клітин CD4 до рівня >200–350 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ, але інші наполягають, що терапію слід продовжувати на невизначений термін. Тому не можна визначити рекомендації щодо припинення постійної підтримувальної терапії.

## Лікування шкірного лейшманіозу

### Рекомендовані схеми

- Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 2–4 мг/кг, в/в, протягом 10 днів або інтервальним режимом (тобто в дозі 4 мг/кг у 1–5-, 10-, 17-, 24-, 31- та 38-й дні) до досягнення кумулятивної дози у 20–60 мг/кг (**ВШ**); або
- П'ятивалентна сурма (натрію стибоглюконат) в дозі 20 мг/кг, в/в або в/м, протягом 28 днів (**ВШ**).

### Альтернативна схема

- Іншими варіантами є призначення п/о мілтефозину (у США можливе отримання в межах протоколів призначення нових досліджуваних лікарських засобів), паромоміцину для місцевого застосування, введення у ділянки ураження п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату) або призначення місцевої теплової терапії.

### Постійна підтримувальна терапія для запобігання шкірному лейшманіозу

- Може бути призначена для пацієнтів з ослабленим імунітетом і наявністю численних рецидивів (**СШ**).

## Літературні джерела

1. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004;27(5):305–318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225981>.
2. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice.* Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone Elsevier; 2006:1095–1113.
3. World Health Organization. Leishmaniasis. Available at: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en>. Accessed March 21, 2013.
4. Murray HW. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(3):434–440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403313>.
5. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(2):298–319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105756>.
6. Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, et al. HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. *Clin Infect Dis.* Oct 2000;31(4):1093–1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049794>.
7. Tortajada C, Perez-Cuevas B, Moreno A, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30(3):364–366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131576>.
8. Mathur P, Samantaray JC, Vajpayee M, Samanta P. Visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus co-infection in India: the focus of two epidemics. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 7):919–922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772420>.
9. Wolday D, Berhe N, Akuffo H, Desjeux P, Britton S. Emerging Leishmania/HIV co-infection in Africa. *Med Microbiol Immunol.* 2001;190(1–2):65–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11770113>.
10. ter Horst R, Collin SM, Ritmeijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. *Clin Infect Dis.* 2008;46(11):1702–1709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419422>.

11. Marty P, Le Fichoux Y, Giordana D, Brugnetti A. Leishmanin reaction in the human population of a highly endemic focus of canine leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992;86(3):249–250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1412644>.
12. Moral L, Rubio EM, Moya M. A leishmanin skin test survey in the human population of l'Alacanti region (Spain): implications for the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in southern Europe. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96(2):129–132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055798>.
13. Werneck GL, Rodrigues L, Santos MV, et al. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop.* Jul 2002;83(1):13–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062788>.
14. Lopez-Velez R, Perez-Molina JA, Guerrero A, et al. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58(4):436–443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9574788>.
15. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(1):54–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11204503>.
16. Alvar J, Jimenez M. Could infected drug-users be potential *Leishmania infantum* reservoirs? *AIDS.* 1994;8(6):854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8086149>.
17. Chicharro C, Morales MA, Serra T, Ares M, Salas A, Alvar J. Molecular epidemiology of *Leishmania infantum* on the island of Majorca: a comparison of phenotypic and genotypic tools. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96 Suppl 1:S93–99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055859>.
18. Cruz I, Morales MA, Noguer I, Rodriguez A, Alvar J. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet.* 2002;359(9312):1124–1125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943264>.
19. Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania*/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97 Suppl 1:17–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678630>.
20. Mota Sasaki M, Matsumo Carvalho M, Schmitz Ferreira ML, Machado MP. Cutaneous Leishmaniasis Coinfection in AIDS Patients: Case Report and Literature Review. *Braz J Infect Dis.* 1997;1(3):142–144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11105130>.
21. Gonzalez-Beato MJ, Moyano B, Sanchez C, et al. Kaposi's sarcoma-like lesions and other nodules as cutaneous involvement in AIDS-related visceral leishmaniasis. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1316–1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122042>.
22. Carnauba D, Jr., Konishi CT, Petri V, Martinez IC, Shimizu L, Pereira-Chiocola VL. Atypical disseminated leishmaniasis similar to post-kala-azar dermal leishmaniasis in a Brazilian AIDS patient infected with *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*: a case report. *Int J Infect Dis.* 2009;13(6):e504–507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447660>.
23. Lindoso JA, Barbosa RN, Posada-Vergara MP, et al. Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):311–318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187345>.

24. Albrecht H, Stellbrink HJ, Gross G, Berg B, Helmchen U, Mensing H. Treatment of atypical leishmaniasis with interferon gamma resulting in progression of Kaposi's sarcoma in an AIDS patient. *Clin Investig.* 1994;72(12):1041–1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7711412>.
25. Bosch RJ, Rodrigo AB, Sanchez P, de Galvez MV, Herrera E. Presence of Leishmania organisms in specific and non-specific skin lesions in HIV-infected individuals with visceral leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2002;41(10):670–675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390190>.
26. Canovas DL, Carbonell J, Torres J, Altes J, Buades J. Laryngeal leishmaniasis as initial opportunistic disease in HIV infection. *J Laryngol Otol.* 1994;108(12):1089–1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861090>.
27. Miralles ES, Nunez M, Hilara Y, Harto A, Moreno R, Ledo A. Mucocutaneous leishmaniasis and HIV. *Dermatology.* 1994;189(3):275–277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7949483>.
28. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9(5):951–958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204943>.
29. Medrano FJ, Canavate C, Leal M, Rey C, Lissen E, Alvar J. The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(1):155–162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684645>.
30. Houghton RL, Petrescu M, Benson DR, et al. A cloned antigen (recombinant K39) of Leishmania chagasi diagnostic for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1 patients and a prognostic indicator for monitoring patients undergoing drug therapy. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1339–1344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593022>.
31. ter Horst R, Tefera T, Assefa G, Ebrahim AZ, Davidson RN, Ritmeijer K. Field evaluation of rK39 test and direct agglutination test for diagnosis of visceral leishmaniasis in a population with high prevalence of human immunodeficiency virus in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(6):929–934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478251>.
32. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. *Q J Med.* 1994;87(2):75–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8153291>.
33. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS.* 1999;13(9):1063–1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10397536>.
34. Lopez-Velez R, Videla S, Marquez M, et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(3):540–543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739148>.
35. Russo R, Nigro LC, Minniti S, et al. Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Infect.* 1996;32(2):133–137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708370>.
36. Lazanas MC, Tsekas GA, Papandreou S, et al. Liposomal amphotericin B for leishmaniasis treatment of AIDS patients unresponsive to antimony compounds. *AIDS.* 1993;7(7):1018–1019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8357549>.

37. Sundar S, Mehta H, Suresh AV, Singh SP, Rai M, Murray HW. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):377–383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14727208>.
38. Torre-Cisneros J, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Sanchez-Guijo P. Successful treatment of antimony-resistant visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1993;17(4):625–627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8268341>.
39. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):917–924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941377>.
40. Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol*. 2006;61:223–274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735166>.
41. Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(3):464–468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888588>.
42. Meyerhoff A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1999;28(1):42–48; discussion 49–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10028069>.
43. Laguna F, Torre-Cisneros J, Moreno V, Villanueva JL, Valencia E. Efficacy of intermittent liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):711–712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527591>.
44. Sundar S, T. K. Jha CPT, S. K. Bhattacharya and M. Rai. Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(Suppl 1):S26–33. Available at: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730038>
45. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):357–364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804852>.
46. Sindermann H, K. R. Engel CFaWB. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1520–1523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546090>
47. Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9764):477–486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255828>.
48. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(5):1028–1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036832>.
49. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46(3):296–306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1313656>.



50. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):581–596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714672>.
51. Barat C, Zhao C, Ouellette M, Tremblay MJ. HIV-1 replication is stimulated by sodium stibogluconate, the therapeutic mainstay in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195(2):236–245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17191169>.
52. Belay AD, Asafa Y, Mesure J, Davidson RN. Successful miltefosine treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis occurring during antiretroviral therapy. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100(3):223–227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16630379>.
53. Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1148–1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791515>.
54. Soto J, Arana BA, Toledo J, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1266–1272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15127339>.
55. de la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the outcome of subclinical visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):633–635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181128>.
56. Delgado J, Macias J, Pineda JA, et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(5):766–769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10586909>.
57. Berry A, Abraham B, Dereure J, Pinzani V, Bastien P, Reynes J. Two case reports of symptomatic visceral leishmaniasis in AIDS patients concomitant with immune reconstitution due to antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(3):225–227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15119371>.
58. Posada-Vergara MP, Lindoso JA, Tolezano JE, Pereira-Chiocola VL, Silva MV, Goto H. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. *J Infect Dis*. 2005;192(10):1819–1822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235183>.
59. Chrusciak-Talhari A, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, et al. Tegumentary leishmaniasis as the cause of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient co-infected with human immunodeficiency virus and *Leishmania guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(4):559–564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19815866>.
60. Sinha S, Fernandez G, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Dermatol*. 2008;47(12):1263–1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19126013>.
61. Tadesse A, Hurissa Z. Leishmaniasis (PKDL) as a case of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-positive patient after initiation of anti-retroviral therapy (ART). *Ethiop Med J*. 2009;47(1):77–79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19743785>.
62. Antinori S, Longhi E, Bestetti G, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):1032–1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854365>.

63. Badaro R, Johnson WD, Jr. The role of interferon-gamma in the treatment of visceral and diffuse cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1993;167 Suppl 1(Suppl 1):S13–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433014>.
64. Badaro R, Nascimento C, Carvalho JS, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with pentavalent antimony for the treatment of visceral Leishmaniasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13 Suppl 2:S23–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7875148>.
65. Ribera E, Ocana I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med.* 1996;100(5):496–501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8644760>.
66. Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. *Trop Med Int Health.* 2009;14(9):1064–1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552658>.
67. Berenguer J, Cosin J, Miralles P, Lopez JC, Padilla B. Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14(18):2946–2948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153679>.
68. Bourgeois N, Bastien P, Reynes J, Makinson A, Rouanet I, Lachaud L. «Active chronic visceral leishmaniasis» in HIV-1-infected patients demonstrated by biological and clinical long-term follow-up of 10 patients. *HIV Med.* 2010;11(10):670–673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500233>.
69. Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PR, et al. Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):478–482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638198>.
70. James LF, Lazar VA, Binns W. Effects of sublethal doses of certain minerals on pregnant ewes and fetal development. *Am J Vet Res.* 1966;27(116):132–135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5913019>.
71. Ridgway LP, Karnofsky DA. The effects of metals on the chick embryo: toxicity and production of abnormalities in development. *Ann N Y Acad Sci.* 1952;55(2):203–215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12977037>.
72. Rossi F, Acampora R, Vacca C, et al. Prenatal and postnatal antimony exposure in rats: effect on vasomotor reactivity development of pups. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1987;7(5):491–496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2893463>.
73. Gradoni L, Gaeta GB, Pellizzer G, Maisto A, Scalone A. Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 1994;26(5):627–629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855563>.
74. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(2):229–233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649998>.
75. Topno RK, Pandey K, Das VN, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy – the role of amphotericin B. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008;102(3):267–270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348781>.
76. Utili R, Rambaldi A, Tripodi MF, Andreana A. Visceral leishmaniasis during pregnancy treated with meglumine antimoniate. *Infection.* 1995;23(3):182–183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7499009>.



77. Adam GK, Abdulla MA, Ahmed AA, Adam I. Maternal and perinatal outcomes of visceral leishmaniasis (kala-azar) treated with sodium stibogluconate in eastern Sudan. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107(3):208–210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766208>.
78. Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, Ritmeijer K, Santana MR, Davidson R. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):811–815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916865>.
79. Boehme CC, Hain U, Novosel A, Eichenlaub S, Fleischmann E, Loscher T. Congenital visceral leishmaniasis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):359–360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17080586>.
80. Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics.* 1999;104(5):e65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10545591>.
81. Zinchuk A, Nadruga A. Congenital visceral leishmaniasis in Ukraine: case report. *Ann Trop Paediatr.* 2010;30(2):161–164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522305>.

## Хвороба Шагаса

(останні зміни внесено 14 червня 2023 року; документ переглянуто 14 червня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Збудником хвороби Шагаса (американського трипаносомозу) є найпростіший мікроорганізм – паразит *Trypanosoma cruzi*. Захворювання передається клопами підродини *Triatominae*, рідше – при переливанні крові, трансплантації органів, від матері до дитини та, в рідкісних випадках, – при споживанні контамінованої їжі або напоїв (1–4).

Поширення захворювання клопами-носіями відбувається лише на Американському континенті, де, за підрахунками, хворобу Шагаса мають 6 млн мешканців (5, 6). Історично зараження відбувалось переважно у сільській місцевості, де в саманних будинках існують сприятливі умови для колонізації триатоміновими клопами – переносниками інфекції (4). У цій місцевості зараження хворобою Шагаса відбувається у дитинстві. Завдяки впровадженню останніми десятиріччями ефективних програм боротьби з переносниками інфекції у Латинській Америці було істотно знижено рівень захворюваності (4, 7, 8).

Інфікованих триатомінових клопів, переносників інфекції, та інфікованих *T. cruzi* хатніх і диких тварин виявляють у південній частині США, також були зареєстровані рідкісні випадки зараження автохтонними переносниками (9–11). Однак ризик поширення інфекції переносниками у США видається низьким (12). *T. cruzi* передаються також із кров'ю; з 2007 року, після затвердження FDA відповідних серологічних тестів, проводять перевірку донорської крові на наявність антитіл до *T. cruzi* (13, 14).

У пацієнтів з хронічною інфекцією *T. cruzi*, зумовленою попереднім зараженням, прогресуюча імуносупресія (на пізній стадії ВІЛ-інфекції) може призвести до реактивації захворювання, що характеризується паразитемією, пов'язаною з підвищенням внутрішньоклітинної реплікації паразитів та відсутністю імунологічного контролю інфекції (15–17).

### Клінічні прояви

**Гостра фаза.** Ця фаза *T. cruzi*-інфекції, на якій захворювання зазвичай не виявляють, триває до 90 днів та характеризується наявністю у циркулюючій крові трипомастигот, які виявляють при мікроскопічному дослідженні зразків свіжої крові або мазків із лейкоцитарною плівкою (2, 4). Якщо вхідними воротами інфекції є слизова оболонка ока, у пацієнта розвивається характерний симптом Романьї – односторонній безболісний набряк верхньої та нижньої повіки, який найчастіше зберігається протягом декількох тижнів. Інші симптоми гострої інфекції зазвичай обмежені виникненням неспецифічної лихоманки. Проте у невеликій кількості пацієнтів існує ризик виникнення гострого, загрозливого для життя міокардиту або менінгоенцефаліту (2, 4). Після завершення гострої фази, зазвичай через 60–90 днів після зараження, паразитемія знижується до рівня, нижчого за межі виявлення методами мікроскопічного дослідження, а за відсутності ефективного лікування, метою якого є знищення збудника, *T. cruzi*-інфекція переходить у хронічну фазу (2, 4).

**Хронічна фаза.** У більшості пацієнтів з хронічною *T. cruzi*-інфекцією ознаки і симптоми відсутні, наявна так звана «спокійна» стадія захворювання. Протягом життя у 20–30% інфікованих відбувається прогресування до клінічної форми хвороби Шагаса, найчастіше – кардіоміопатії (2, 4). Здебільшого першими проявами є порушення провідної системи, як-от блокада ніжки пучка Гіса, окремо або у поєднанні з частими передчасними шлуночковими скороченнями, поява яких можлива через десятиріччя після інфікування (4, 18). Згодом захворювання може прогресувати до атріовентрикулярної блокади вищого ступеня тяжкості та комплексної шлуночкової аритмії. У пацієнтів із тяжкою кардіоміопатією явища застійної серцевої недостатності, шлуночкові аневризми та повна блокада серця є ознаками несприятливого прогнозу, асоційованого з високим ризиком короткострокової смертності, зокрема раптової смерті (19). Ураження ШКТ відзначають не так часто, як кардіоміопатію (20). Дисфагія є характерним симптомом мегаезофагусу, а тривалі закрепи є найчастішою скаргою, асоційованою із мегаколоном.

Реактивація *T. cruzi* під час хронічної фази хвороби Шагаса, що характеризується поверненням до високого рівня реплікації збудника та паразитемії (зазвичай виявляють за допомогою мікроскопічного дослідження), можлива при проведенні імуносупресивної терапії для профілактики відторгнення трансплантату або протиракової хіміотерапії, а також у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (16, 22–26). Навіть за відсутності симптомів, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з хронічною хворобою Шагаса рівень паразитемії, вірогідно, вищий порівняно до показників у неінфікованих ВІЛ осіб (25). Більшість випадків клінічної реактивації спостерігають у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, захворюванням на ОІ в анамнезі або за наявності обох цих факторів (16).

Клінічні ознаки реактивації хвороби Шагаса у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відрізняються від таких у пацієнтів з імунодефіцитом внаслідок інших причин. Найчастішими проявами є асоційований із *T. cruzi* менінгоенцефаліт, з абсцесом головного мозку (шагомою) або без нього (15, 16, 26, 27). У людей з ВІЛ клінічна картина може бути схожою на токсоплазмоз ЦНС, отже, за наявності симптомів з боку ЦНС або виявленні пухлин мозку за результатами рентгенологічного дослідження необхідним є проведення диференційної діагностики. Другим за частотою виявлення проявом реактивації у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є гострий міокардит, який інколи накладається на наявні хронічні захворювання серця, пов'язані із хворобою Шагаса (16, 17). Можлива поява у пацієнта аритмії, випоту перикарда, гострої серцевої декомпенсації або швидке прогресування вже наявної хронічної кардіоміопатії (16, 28). Менш поширеними проявами реактивації є шкірні ураження, вузлувата еритема, паразитарна інвазія черевної порожнини, шлунку або кишківника (16, 28).

### Діагностика

В усіх осіб, які прожили в Мексиці або Центральній чи Південній Америці понад 6 місяців, рекомендовано проведення скринінгу із серологічним тестуванням (29). У більшості пацієнтів з хворобою Шагаса, зокрема у США, відзначають наявність захворювання у хронічній фазі, пацієнти зазвичай не знають про наявність у них інфекції. Проведення скринінгу для виявлення інфекції на «спокійній» або ранній клінічній стадії хронічної хвороби Шагаса є дуже важливим, адже допомагає ідентифікувати пацієнтів, для яких може бути корисним призначення протипаразитарного лікування. Таких пацієнтів також слід інформувати щодо ризику потенційної передачі *T. cruzi* (наприклад, при донорстві крові або донорстві органів). Особливо важливим це є для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, враховуючи ризик реактивації захворювання.

Діагностика хронічної інфекції ґрунтується на серологічних методах: для виявлення антитіл IgG до *T. cruzi* найчастіше використовують методи імуносорбентного ферментного аналізу (ELISA) та імунофлуоресцентного аналізу (IFA). Жоден із наявних методів не характеризується достатнім рівнем чутливості та специфічності при окремому застосуванні; позитивний результат, отриманий при використанні лише одного методу, не є достатнім для підтвердження діагнозу. Слід використовувати результати двох серологічних досліджень із застосуванням різних антигенів (тобто, цільного клітинного лізату та рекомбінантних антигенів) та/або методів тестування (тобто, ELISA та IFA); для підвищення точності тестування проводять паралельно. В окремих випадках ідентифікувати збудника важко навіть після отримання третього результату через відсутність «золотого стандарту» аналізу при хронічній *T. cruzi*-інфекції (29, 30).

За наявними даними, чутливість серологічних досліджень залежить від географічного розташування через різницю у штаммах *T. cruzi* та результуючу відповідь антитіл (31, 32). Варіантом серологічного дослідження для виявлення антитіл до *T. cruzi* у США є діагностичний набір для аналізу ELISA, із клітинним лізатом або рекомбінантними антигенами (29, 33). Метод ПЛР зазвичай не застосовують для діагностичного тестування при хронічній *T. cruzi*-інфекції через значну варіабельність чутливості (30, 34, 35).

За наявності епідеміологічних факторів ризику хвороби Шагаса, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід підозрювати супутню інфекцію *T. cruzi* та реактивацію захворювання при проведенні диференційної діагностики пухлин ЦНС, менінгоенцефаліту, аритмії або серцевої недостатності (16, 25, 26). Картина уражень головного мозку при хворобі Шагаса на рентгенологічних зображеннях є подібною до такої при церебральному токсоплазмозі, хоча розмір шагом при хворобі Шагаса є більшим (17, 26, 27). За результатами КТ або МРТ виявляють субкортикальні гіпоінтенсивні вогнищеві утворення, які підсилюються введенням контрастної речовини або гадолінію. Переважно ураження охоплюють білу речовину мозку. За результатом гістологічного дослідження виявляють запалення та наявність амастигот *T. cruzi* у гліальних клітинах, рідше – у нейронах. У зразках СМР виявляють незначний плеоцитоз (переважний вміст лімфоцитів), збільшення вмісту білків та наявність трипомастигот *T. cruzi* (16, 17, 26, 27). При дослідженні серії клінічних випадків, до якої увійшли 15 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ та *T. cruzi*, хворі на клінічний менінгоенцефаліт, у 85% осіб було виявлено трипомастиготи у СМР (36).

Підтвердження діагнозу реактивації ґрунтується на виявленні збудника або його продуктів у зразках тканин, наприклад, біоптаті головного мозку, зразках СМР або крові (16). При хронічній інфекції *T. cruzi* в імунокомпетентних пацієнтів або людей з ВІЛ за відсутності реактивації трипомастиготи зазвичай не виявляють у циркулюючій крові (24). Наявність у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ і *T. cruzi* в циркулюючій крові паразитів свідчить про реактивацію та необхідність проведення лікування.

Проведення тестування для виявлення *T. cruzi* слід розглядати в усіх осіб з групи ризику із підозрою на реактивацію хронічної хвороби Шагаса. Використання методів концентрування крові, як-от капілярне центрифугування, може покращити чутливість дослідження (34). У центрифугованій крові трипомастиготи *T. cruzi* виявляють безпосередньо над лейкоцитарною плівкою. Центрифугування та мікроскопічне дослідження також застосовують при підозрі на ЦНС-форму хвороби Шагаса. Також можливе виявлення паразитів і у лімфатичних вузлах, кістковому мозку, шкірних ураженнях та рідині перикарду. Культуральне дослідження крові є дещо чутливішим за прямі методи, але для виявлення паразитів знадобиться від 2 до 8 тижнів. Дослідження методом кількісної ПЛР (ПЛР у реальному часі) ряду зразків крові, яке засвідчує збільшення кількості паразитів з плином часу, є найшвидшим та найбільш чутливим індикатором реактивації (37, 38). Таким чином, слід розглянути можливість проведення ПЛР-тестування в усіх осіб із значною клінічною підозрою і негативними результатами дослідження зразків крові та/або тканин.

За наявності підозри на ураження ЦНС при хворобі Шагаса у людей з ВІЛ слід проводити центрифугування та мікроскопічне дослідження СМР. Обсяг опублікованих даних щодо ПЛР з використанням зразків СМР є незначним, проте очікується висока чутливість при діагностиці реактивації захворювання ЦНС (39).

### **Запобігання зараженню**

Подорожуючи до ендемічних регіонів, мандрівники зазнають ризику інфікування *T. cruzi* при відвідуванні сільської місцевості та оселенні у старих будинках. Триатомінові переносники зазвичай скупчуються у щілинах стін та покрівлях неякісних будинків, побудованих із невипаленої цегли, глини та соломи (40). Оскільки комахи харчуються вночі, особам, які мешкають в ендемічних регіонах або відвідують їх, слід уникати ночівель у таких будинках або просто неба. У межах програм контролю в ендемічних регіонах обробляють житло інсектицидами тривалої дії. Якщо ночівлі просто неба або в підозрілому житлі уникнути неможливо, використання оброблених інсектицидом надліжкових сіток забезпечить належний захист (41).

У США всіх донорів крові перевіряють на хворобу Шагаса, коли вони вперше здають кров. Проведення загального скринінгу донорів крові було впроваджено у 21 країні Латинської Америки з високим ендемічним рівнем щодо хвороби Шагаса (42).

Хоча випадки інфікування при переливання крові у США спостерігають нечасто, залишається ризик зараження хворобою Шагаса при переливанні інфікованих продуктів крові. Лікарські засоби або вакцини для запобігання інфікуванню *T. cruzi* відсутні.

### Профілактика захворювання

За наявності епідеміологічних факторів ризику хвороби Шагаса усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід перевіряти на антитіла до *T. cruzi* для виявлення латентної інфекції (29, 43). Для людей з ВІЛ і *T. cruzi*-інфекцією доцільним є призначення одного курсу бензнідазолу або ніфуртимоксу за умови відсутності в анамнезі попереднього лікування та ознак тяжкої кардіоміопатії, асоційованої із хворобою Шагаса, а також проведення консультування щодо потенційних переваг та ризиків із спільним прийняттям рішення (VIII). Проте ефективність застосування доступних на сьогодні лікарських засобів при хронічній фазі захворювання не є оптимальною через відсутність методів підтвердження одужання, а після завершення лікування ризик реактивації захворювання зберігається (32, 44). Досліджень з оцінювання взаємодії між АРВП і бензнідазолом або ніфуртимоксом не проводили. Однак через здатність бензнідазолу частково метаболізуватися системою цитохрому P450 (CYP) лікарські засоби, які інгібують цю систему, можуть призводити до підвищення токсичності бензнідазолу, а препарати, що індукують ферменти CYP, можуть знижувати ефективність бензнідазолу.

Хоча відсутні безпосередні підтвердження, оптимізація АРТ, можливо, є корисною для запобігання реактивації хвороби Шагаса у пацієнтів з коінфекцією. Більшість випадків симптоматичної реактивації спостерігали у пацієнтів, які не отримували АРТ (16, 43).

### Лікування

Терапія при хворобі Шагаса із застосуванням бензнідазолу або ніфуртимоксу є ефективною у зниженні рівня паразитемії та профілактиці клінічних проявів, уповільнює прогресування захворювання у пацієнтів з гострою формою і реактивацією (44, 46). Проте ці засоби мають обмежену ефективність у забезпеченні повного знищення паразитів в організмі. Оскільки обидва препарати схвалено FDA до застосування лише у дітей, використання для лікування дорослих у США виходить за межі зазначених показань. Люди з розвиненою кардіоміопатією через хворобу Шагаса не отримують користі від лікування. Слід розглянути доцільність звернення до спеціаліста. Консультацію з експертами CDC можна отримати, звернувшись на гарячу лінію з питань паразитарних захворювань (404-718-4745; [parasites@cdc.gov](mailto:parasites@cdc.gov)).

Бензнідазол (комерційно доступний за посиланням: <http://www.benznidazoletablets.com/en>) схвалений FDA для використання у дітей від 2 до 12 років. Застосування бензнідазолу для лікування пацієнта за межами затвердженого FDA вікового діапазону базується на результатах клінічної діагностики та рішенні особистого лікаря в межах медичної практики. Рекомендованим режимом лікування є призначення бензнідазолу в дозі 5–8 мг/кг/добу із розподілом на два прийоми з їжею або без неї протягом 60 днів (VIII); більшістю експертів рекомендовано застосування максимальної щоденної дози у 300 мг (47, 48).

Ніфуртимокс (Lampit®) також схвалений FDA до застосування у дітей віком до 18 років і доступний з роздрібній торгівлі (49, 50). Використання ніфуртимоксу для лікування пацієнта за межами затвердженого FDA вікового діапазону базується на результатах клінічної діагностики та рішенні особистого лікаря в межах медичної практики. Рекомендованим режимом лікування є призначення ніфуртимоксу в дозі 8–10 мг/кг/добу із розподілом на три прийоми з їжею протягом 60 днів (VIII) (51).

Оптимальну тривалість терапії із застосуванням жодного із зазначених препаратів при лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів не визначено. При симптоматичній реактивації захворювання, асоційованого із *T. cruzi*, рівень смертності є високим, навіть при отриманні пацієнтом хіміотерапії (16, 26). Обмежені дані свідчать про те, що своєчасне виявлення та лікування при реактивації покращує прогноз (16).

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами бензнідазол та ніфуртимокс в Україні не зареєстровані.

### *Особливості початку АРТ*

Як і при всіх інших паразитарних ураженнях ЦНС, слід ретельно вивчити доцільність призначення АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при реактивації інфекції *T. cruzi* з ураженням головного мозку. Доступні лише окремі дані щодо результатів початку АРТ після діагностування хвороби Шагаса з ураженням ЦНС, однак підтвердження чітко визначених випадків запального СВІС відсутні. Відтак, відсутні протипоказання щодо початку або оптимізації АРТ у пацієнтів з хворобою Шагаса із ураженням ЦНС. АРТ слід ініціювати після клінічної стабілізації ЦНС-захворювання (АІІІ). Загалом, оскільки випадки СВІС не є поширеним проявом за наявності коінфекції, лікування *T. cruzi* не потребує відтермінування АРТ.

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

Слід проводити ретельний моніторинг у пацієнтів під час терапії, оскільки застосування і бензнідазолу, і ніфуртимоксу пов'язано із значним токсичним впливом (46). Побічні реакції, пов'язані із застосуванням бензнідазолу, включають абдомінальні симптоми (біль у животі, нудота, блювання, діарея), периферичну нейропатію, висипання і гранулоцитопенію. Слід провести комплексний біохімічний і розгорнутий аналіз крові до початку і під час терапії. Необхідно уникати спільного застосування бензнідазолу з дисульфірамом, спиртом та продуктами, які містять пропіленгліколь.

Побічні реакції, пов'язані із застосуванням ніфуртимоксу, включають анорексію, нудоту, блювання, біль у животі, втрату маси тіла, висипання, тривожність, тремор та дозозалежну периферичну нейропатію. При прийомі ніфуртимоксу слід уникати вживання алкоголю. Слід провести комплексний біохімічний і розгорнутий аналіз крові до початку і під час терапії.

Частоту моніторингу показників комплексного біохімічного і розгорнутого аналізу крові під час лікування хоча і не стандартизовано, але зазвичай рекомендована періодичність кожні 2 тижні. Побічні реакції при застосуванні обох препаратів зникають після відміни їх прийому. Для отримання додаткової інформації *див.* додаток, таблицю 5.

Як було зазначено вище, повідомлення про виникнення СВІС при лікуванні інфекції *T. cruzi* на сьогодні відсутні.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Рекомендації щодо моніторингу при реактивації після лікування відсутні. Антитіла *T. cruzi* можуть зберігатися і після лікування. Реактивацію після лікування діагностують на основі сумісних клінічних симптомів і виявленні паразита у зразках крові, СМР або біоптаті головного мозку за допомогою мікроскопічного дослідження або ПЛР. Хоча дані про ефективність відсутні, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при реактивації інфекції *T. cruzi*, за відсутності відповіді на лікування або виникненні рецидиву після початкового курсу протитрипаносомальної терапії рекомендовано призначення повторного курсу лікування із застосуванням бензнідазолу або ніфуртимоксу (АІІІ).

### **Профілактика рецидиву**

Люди з ВІЛ мають високий ризик появи клінічних симптомів через переривчасту реактивацію хронічної інфекції (43). Бензнідазол та ніфуртимокс лише частково ефективні у хронічній фазі інфекції *T. cruzi* і забезпечують, радше, пригнічення, а не лікування (44). Враховуючи токсичність обох препаратів та обмеженість досвіду їх застосування у людей з ВІЛ, доцільність призначення вторинної профілактики або постійної підтримувальної терапії у людей з ВІЛ із латентною хворобою Шагаса не визначено, зокрема в умовах використання оптимального режиму АРТ.

### Особливі рекомендації під час вагітності

Відповідно до рекомендацій для усіх пацієнтів з епідеміологічним ризиком хвороби Шагаса, доцільним є проведення скринінгу у вагітних жінок, які перебували в ендемічному регіоні, для виявлення інфекції у матері та визначення ризику зараження дитини. Для отримання додаткової інформації див. публікації CDC щодо вродженої хвороби Шагаса.

Від 1 до 10% немовлят у матерів з хворобою Шагаса народжуються із гострою інфекцією *T. cruzi* (52). У більшості випадків вродженої інфекції *T. cruzi* відзначають безсимптомний перебіг або наявність супутніх неспецифічних ознак; для виявлення таких випадків необхідним є проведення лабораторного дослідження (53). У незначній частині пацієнтів наявність вродженої інфекції є причиною тяжкої захворюваності, зокрема народження із низькою масою тіла, гепатоспленомегалією, анемією, менингоенцефалітом та/або дихальною недостатністю, з високим ризиком летального наслідку (52, 54). Обмежені дані свідчать про те, що ризик внутрішньоутробної передачі є вищим у жінок з ВІЛ, ніж в імунокомпетентних жінок (55). Немовлята з коінфекцією ВІЛ і *T. cruzi* також мають вищий ризик симптоматичного захворювання, зокрема з неврологічними ознаками (56, 57).

Наявні лише обмежені дані щодо потенційної репродуктивної токсичності бензнідазолу та ніфуртимоксу, хоча обидва лікарські засоби асоціюються з виявленням хромосомних аберацій у дітей, які отримували лікування хвороби Шагаса (58, 59). Бензнідазол проникає крізь плаценту шурів та ковалентно зв'язує білки плода (60). Враховуючи токсичний вплив та обмежений досвід застосування цих лікарських засобів під час вагітності, лікування вагітних жінок із гострою інфекцією *T. cruzi* слід проводити із залученням спеціалістів цієї галузі, а лікування хронічного захворювання доцільно відкласти на період після пологів і завершення грудного вигодовування. ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам із симптоматичною реактивацією інфекції *T. cruzi* слід призначати АРТ (АІІІ). Повідомляли лише про два випадки лікування хвороби Шагаса у жінок з ВІЛ під час вагітності з використанням бензнідазолу (61, 62). Одне немовля народилося з низькою масою тіла (62). Усіх дітей, народжених жінками з інфекцією *T. cruzi*, слід перевіряти на наявність вродженої *T. cruzi*-інфекції; при виявленні інфекції дітям слід негайно призначати належне лікування (63, 64). Для отримання додаткової інформації див. додаток, таблицю 7.

### Рекомендації з профілактики та лікування хвороби Шагаса (американського трипаносомозу)

#### Профілактика клінічного захворювання

- За наявності епідеміологічних факторів ризику хвороби Шагаса в усіх людей з ВІЛ слід проводити тестування на наявність антитіл до *T. cruzi* з використанням принаймні двох серологічних тестів на основі різних антигенів (наприклад, цільні клітинні лізати та рекомбінантні антигени) та/або методів (наприклад, ELISA та IFA).

#### Показання

- Наявність епідемічних факторів ризику хвороби Шагаса, наявність антитіл до *T. cruzi*, відсутність попереднього лікування хвороби Шагаса в анамнезі, відсутність тяжкої кардіоміопатії, асоційованої із хворобою Шагаса.

#### Терапія

- Деякі фахівці рекомендують призначення одного курсу бензнідазолу або ніфуртимоксу (режим дозування і тривалість терапії такі саме, як і при лікуванні гострої інфекції або реактивації захворювання).
  - Бензнідазол в дозі 5–8 мг/кг/добу, п/о, з розподілом на два прийоми, протягом 60 днів (ВІІІ) (комерційно доступний за посиланням: <http://www.benznidazoletablets.com/en>). Більшість експертів рекомендують максимальну дозу 300 мг/добу.



- Ніфуртимокс (Lampit®) в дозі 8–10 мг/кг/добу, п/о, з розподілом на три прийоми, протягом 60 днів (**ВІІІ**) (комерційно доступний через роздрібну торгівлю).

**Примітка.** Ефективність обох методів лікування не є оптимальною, а пацієнти, які пройшли курс лікування, все ще зазнають ризику реактивації захворювання.

### Лікування хвороби Шагаса (активне захворювання або реактивація інфекції)

#### Показання

- Особи з гострою або реактивованою інфекцією *T. cruzi*, що проявляється наявністю паразитемії (**АІІ**).

#### Терапія

- Бензнідазол в дозі 5–8 мг/кг/добу, п/о, з розподілом на два прийоми, протягом 60 днів (**ВІІІ**) (препарат комерційно доступний за посиланням: <http://www.benznidazoletablets.com/en>). Більшість експертів рекомендують максимальну дозу 300 мг/добу.
- Ніфуртимокс (Lampit®) в дозі 8–10 мг/кг/добу, п/о, з розподілом на три прийоми, протягом 60 днів (**ВІІІ**) (препарат комерційно доступний через роздрібну торгівлю).
- В усіх людей з ВІЛ та супутньою інфекцією *T. cruzi* рекомендовано ініціювання або оптимізація АРТ (**АІІІ**).

**Примітка.** Призначення лікування не рекомендовано для пацієнтів з тяжкою кардіоміопатією.

### Літературні джерела

1. Messenger LA, Bern C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):415–421. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30095485>.
2. Maguire J. Trypanosoma. Vol. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.
3. Benchimol Barbosa PR. The oral transmission of Chagas' disease: an acute form of infection responsible for regional outbreaks. *Int J Cardiol.* 2006;112(1):132–133. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600406>.
4. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375(9723):1388–1402. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399979>.
5. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(6):33–43. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671846>.
6. Pan American Health Organization. Chagas disease. 2022. Available at: <https://www.paho.org/en/topics/chagas-disease>.
7. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* 2010;115(1–2):22–27. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646412>.
8. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(5):577–591. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12973523>.
9. Lynn MK, Bossak BH, Sandifer PA, Watson A, Nolan MS. Contemporary autochthonous human Chagas disease in the USA. *Acta Trop.* 2020;205:105361. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006523>.

10. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas disease in the United States: a public health approach. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1):e00023–19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/31776135>.
11. Kjos SA, Snowden KF, Craig TM, Lewis B, Ronald N, Olson JK. Distribution and characterization of canine Chagas disease in Texas. *Vet Parasitol.* 2008;152(3–4):249–256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/18255233>.
12. Klotz SA, Dorn PL, Klotz JH, et al. Feeding behavior of triatomines from the southwestern United States: an update on potential risk for transmission of Chagas disease. *Acta Trop.* 2009;111(2):114–118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/19524078>.
13. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the U.S. blood supply. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(5):476–482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/18725796>.
14. Centers for Disease Control Prevention. Blood donor screening for chagas disease – United States, 2006–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(7):141–143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/17318113>.
15. Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas’ disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50(3):261–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/8147485>.
16. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;101(1):31–50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/17244408>.
17. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas’ disease and AIDS. *Kinetoplastid Biol Dis.* 2004;3(1):2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/15142278>.
18. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(12):e169–e209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/30354432>.
19. Rassi A, Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas’ disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75–96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/11175486>.
20. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas’ disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(6):884–889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/9647012>.
21. Radisic MV, Repetto SA. American trypanosomiasis (Chagas disease) in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(6):e13429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/32738158>.
22. Czech MM, Nayak AK, Subramanian K, et al. Reactivation of Chagas disease in a patient with an autoimmune rheumatic disease: case report and review of the literature. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(2):ofaa642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/33575423>.
23. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas’ disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989–1996. *Clin Infect Dis.* 1999;29(3):561–567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/10530448>.
24. de Freitas VL, da Silva SC, Sartori AM, et al. Real-time PCR in HIV/*Trypanosoma cruzi* coinfection with and without Chagas disease reactivation: association with HIV viral load and CD4 level. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(8):e1277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/21912712>.

25. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, et al. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(5):784–786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/9840598>.
26. Almeida EA, Ramos Junior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980–2010). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(6):762–770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/22231251>.
27. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco-Paredes C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):324–330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/19393962>.
28. Ferreira MS, Nishioka Sde A, Silvestre MT, Borges AS, Nunes-Araujo FR, Rocha A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1997;25(6):1397–1400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/9431385>.
29. Forsyth CJ, Manne-Goehler J, Bern C, et al. Recommendations for screening and diagnosis of Chagas disease in the United States. *J Infect Dis.* 2022;225(9):1601–1610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/34623435>.
30. Whitman JD, Bulman CA, Gunderson EL, et al. Chagas disease serological test performance in U.S. blood donor specimens. *J Clin Microbiol.* 2019;57(12):e01217–19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/31511333>.
31. Sosa-Estani S, Gamboa-Leon MR, Del Cid-Lemus J, et al. Use of a rapid test on umbilical cord blood to screen for *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in Argentina, Bolivia, Honduras, and Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(5):755–759. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/18981518>.
32. Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gurtler RE. The challenges of Chagas disease—grim outlook or glimmer of hope. *PLoS Med.* 2007;4(12):e332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/18162039>.
33. Verani JR, Seitz A, Gilman RH, et al. Geographic variation in the sensitivity of recombinant antigen-based rapid tests for chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(3):410–415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/19270291>.
34. Gorlin J, Rossmann S, Robertson G, et al. Evaluation of a new *Trypanosoma cruzi* antibody assay for blood donor screening. *Transfusion.* 2008;48(3):531–540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/18067497>.
35. Junqueira AC, Chiari E, Wincker P. Comparison of the polymerase chain reaction with two classical parasitological methods for the diagnosis of Chagas disease in an endemic region of north-eastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90(2):129–132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/8761570>.
36. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992–2007. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):587–592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/18337139>.
37. Ramirez JD, Guhl F, Umezawa ES, et al. Evaluation of adult chronic Chagas' heart disease diagnosis by molecular and serological methods. *J Clin Microbiol.* 2009;47(12):3945–3951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/19846646>.

38. Duffy T, Bisio M, Altcheh J, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(4):e419. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19381287>.
39. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(11):1114–1117. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11077230>.
40. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(7):e1689. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802973>.
41. Mott KE, Muniz TM, Lehman JS, Jr., et al. House construction, triatomine distribution, and household distribution of seroreactivity to *Trypanosoma cruzi* in a rural community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1978;27(6):1116–1122. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/103445>.
42. Kroeger A, Villegas E, Ordonez-Gonzalez J, Pabon E, Scorza JV. Prevention of the transmission of Chagas' disease with pyrethroid-impregnated materials. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(3):307–311. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12685636>.
43. Perez-Molina JA, Rodriguez-Guardado A, Soriano A, et al. Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin Trials*. 2011;12(6):287–298. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189148>.
44. Rodrigues Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(1):3–24. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992141>.
45. Perez Montilla CA, Moroni S, Moscatelli G, et al. Major benzimidazole metabolites in patients treated for Chagas disease: mass spectrometry-based identification, structural analysis and detoxification pathways. *Toxicol Lett*. 2023;377:71–82. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36775077>.
46. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171–2181. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000201>.
47. Food and Drug Administration. Benzimidazole tablets [package insert]. Exeltis USA, Inc. 2021. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/209570s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209570s002lbl.pdf).
48. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, et al. Population pharmacokinetic study of benzimidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):e2907. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853169>.
49. Abbott A, Montgomery SP, Chancey RJ. Characteristics and adverse events of patients for whom nifurtimox was released through CDC-sponsored investigational new drug program for treatment of Chagas disease – United States, 2001–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(10):371–374. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35271563>.
50. Falk N, Berenstein AJ, Moscatelli G, et al. Effectiveness of nifurtimox in the treatment of Chagas disease: a long-term retrospective cohort study in children and adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(5):e0202121. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35416710>.

51. S. Food and Drug Administration. LAMPIT (nifurtimox) tablets, for oral use [package insert]. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. 2023. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/213464s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213464s004lbl.pdf).
52. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(2):201–209. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993634>.
53. Klein MD, Proano A, Noazin S, Sciaudone M, Gilman RH, Bowman NM. Risk factors for vertical transmission of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;105:357–373. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618005>.
54. Chancey RJ, Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas disease. *Pediatr Rev.* 2023;44(4):213–221. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37002357>.
55. Scapellato PG, Bottaro EG, Rodriguez-Brieschke MT. Mother-child transmission of Chagas disease: could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(2):107–109. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19448923>.
56. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):551–555. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8527542>.
57. Freilij H, Altchek J, Muchinik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(2):161–162. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7746707>.
58. Gorla NB, Ledesma OS, Barbieri GP, Larripa IB. Assessment of cytogenetic damage in chagasic children treated with benznidazole. *Mutat Res.* 1988;206(2):217–220. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3140001>.
59. Gorla NB, Ledesma OS, Barbieri GP, Larripa IB. Thirteenfold increase of chromosomal aberrations non-randomly distributed in chagasic children treated with nifurtimox. *Mutat Res.* 1989;224(2):263–267. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2507913>.
60. de Toranzo EG, Masana M, Castro JA. Administration of benznidazole, a chemotherapeutic agent against Chagas disease, to pregnant rats. Covalent binding of reactive metabolites to fetal and maternal proteins. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1984;272(1):17–23. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6440493>.
61. Correa VR, Barbosa FG, Melo Junior CA, D'Albuquerque e Castro LF, Andrade Junior HF, Nascimento N. Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(3):397–400. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075496>.
62. Bisio M, Altchek J, Lattner J, et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(9):1490–1492. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965334>.
63. Oliveira I, Torrico F, Munoz J, Gascon J. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(8):945–956. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20695749>.
64. Edwards MS, Stimpert KK, Bialek SR, Montgomery SP. Evaluation and Management of Congenital Chagas Disease in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(5):461–469. Available at: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016324>.



## Цистоізоспороз (Ізоспороз)

(останні зміни внесено 10 вересня 2015 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)

### Епідеміологічні характеристики

Ізоспороз, відомий також як цистоізоспороз, розповсюджений в усьому світі, але найбільшу поширеність відзначають у тропічних та субтропічних регіонах. Пацієнти з імунodefіцитом, зокрема зумовленим наявністю ВІЛ-інфекції, мають підвищений ризик хронічного захворювання тяжкого перебігу (1–7). Хоча життєвий цикл *Isospora* (*Cystoisospora*) *belli* завершується в організмі людини, процес дозрівання (споруляції) ооцист, виведених з фекаліями інфікованих осіб, та набуття ними здатності інфікувати відбувається поза організмом хазяїна, у навколишньому середовищі. Враховуючи обмежені дані, дозрівання завершується приблизно через 1–2 дні, але за деяких умов цей процес може відбуватися швидше (2). Інфікування відбувається в результаті проковтування споруляційних ооцист, наприклад, із забрудненою їжею або водою. Після проковтування паразит поширюється в ентероцитах тонкої кишки. Зрештою, утворюються незрілі ооцисти та виділяються з калом.

### Клінічні прояви

Найбільш поширеним проявом є водяниста діарея без крові, яка може супроводжуватися болем у животі, спазмами, анорексією, нудотою, блюванням та субфебрильною лихоманкою. Діарея може бути профузною і тривалою, особливо у пацієнтів з імунodefіцитом, що призводить до значного зневоднення, порушення балансу електролітів, зокрема гіпокаліємії, втрати маси тіла та мальабсорбції (6–12). Також були повідомлення про випадки безкам'яного холецистити/холангіопатії (2, 13–15) та реактивного артриту (16).

### Діагностика

Зазвичай інфекцію діагностують шляхом виявлення ооцист *Isospora* (розміром 23–36 на 12–17 мкм) у зразках калу (2). Ооцисти можуть виділятися періодично у незначній кількості, навіть у пацієнтів з профузною діареєю. Для покращення діагностики слід проводити серійне дослідження зразків калу з використанням чутливих методів, як-от модифікований метод виявлення кислотостійких мікроорганізмів, коли при забарвленні ооцисти набувають яскравого червоного кольору, або метод УФ-флуоресцентної мікроскопії, коли ооцисти набувають автофлуоресценції (2, 17). Також можлива діагностика інфекції шляхом виявлення ооцист у зразках аспірату дванадцятипалої кишки/слизу або паразитів на стадії розвитку у зразках біоптату кишківника (2, 10). Є повідомлення про випадки ураження паразитами інших органів, як-от жовчовивідні шляхи, лімфатичні вузли, селезінка та печінка; ці дані було отримано за результатами аутопсії ВІЛ-інфікованих пацієнтів (2, 18–20).

### Запобігання зараженню

Оскільки зараження *I. belli* відбувається при споживанні забрудненої води або їжі, уникання потенційно забрудненої води або їжі в ендемічних регіонах сприяє запобіганню інфекції.

### Профілактика захворювання

За певних умов хіміопрофілактика із застосуванням TMP-SMX призводить до зниження частоти виникнення нових випадків та поширення ізоспорозу (1, 3, 4, 21). За даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, щоденний прийом TMP-SMX (в дозі 160/800 мг) забезпечує захист від ізоспорозу у пацієнтів з ранньою стадією ВІЛ-інфекції (за класифікацією ВООЗ, стадія 2 або 3 на момент залучення пацієнта до дослідження) (1). Враховуючи дані обсерваційного дослідження, частота захворюваності на ізоспороз знизилась після широкого впровадження АРТ, за винятком популяції пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм<sup>3</sup> (3). Після підвищення показника кількості клітин CD4 ризик захворювання на ізоспороз істотно знижується у пацієнтів, які отримують

профілактику із застосуванням TMP-SMX, сульфадіазину або піриметаміну (режим дозування не зазначено). У ході аналізу даних реєстру випадків СНІДу в Лос-Анджелесі за період до впровадження АРТ було виявлено меншу частоту виникнення випадків ізоспорозу у пацієнтів із ПП в анамнезі, порівняно до показників серед пацієнтів, які не перенесли це захворювання, що є непрямим свідченням захисного впливу терапії із застосуванням TMP-SMX, отриманої при лікуванні ПП (4). Проте відсутні дані, на яких могли б ґрунтуватись загальні рекомендації із первинної профілактики ізоспорозу, зокрема для мешканців США, які подорожують до ендемічних регіонів.

## Лікування

Тактика клінічного ведення включає регідратацію та відновлення балансу електролітів у пацієнтів із зневодненням і надання нутритивної підтримки для пацієнтів з недостатністю харчування (AIII). TMP-SMX є найкращим протимікробним засобом для лікування ізоспорозу (AI). TMP-SMX є єдиним препаратом, застосування якого обґрунтоване відкритими даними та клінічним досвідом. Таким чином, використання потенційних альтернативних методів лікування можливе лише за умови підтвердженої непереносимості сульфаніламідів або неефективності терапії (AIII).

За даними трьох досліджень із залученням ВІЛ-інфікованих пацієнтів, проведених на Гаїті, було продемонстровано ефективність застосування різних режимів TMP-SMX (6, 7, 22). Пацієнти не отримували АРТ, лабораторні показники імунодефіциту (як-от кількість клітин CD4) у даних дослідження не наведено. Враховуючи дані початкових досліджень (6, 7), традиційним терапевтичним режимом передбачено 10-денний курс перорального прийому TMP-SMX (в дозі 160/800 мг) чотири рази на добу (AII) (23). Згідно даних іншого дослідження, прийом TMP-SMX (в дозі 160/800 мг) двічі на добу також є ефективним (VI) (22). Хоча дані щодо застосування TMP-SMX (в дозі 160/800 мг) двічі на добу є обмеженими, одним із методів передбачено застосування на початку саме цього режиму з подальшим підвищенням добової дози та тривалості терапії (до 3–4 тижнів) (6, 10) за умови збереження симптомів або збільшення їх інтенсивності (VIII). При потенційній або підтвердженій мальабсорбції слід розглянути доцільність в/в введення TMP-SMX.

Також було отримано обмежену кількість даних щодо ефективності терапії із застосуванням піриметамін-сульфадіазину та піриметамін-сульфадоксину (2, 9, 10, 24–26). Проте застосування комбінації піриметаміну і сульфадоксину у США зазвичай не рекомендовано (CIII) через підвищення ризику виникнення тяжких шкірних реакцій, зокрема синдрому Стівенса–Джонсона (27), до того ж, піриметамін та сульфадоксин довго виводяться з організму після завершення терапії.

*Коментар робочої групи: в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, комбіновані лікарські засоби піриметамін-сульфадіазин, піриметамін-сульфадоксин не зареєстровані.*

Іноді для лікування та профілактики ізоспорозу призначають монотерапію із застосуванням піриметаміну, проте ефективність цього методу офіційно не підтверджено (3, 28, 29). Призначення піриметаміну (в дозі 50–75 мг/добу) у комбінації з лейковорином (в дозі 10–25 мг/добу) для запобігання мієлосупресії є ефективною альтернативою для пацієнтів з непереносимістю сульфаніламідів (VIII).

### Особливості початку АРТ

Нааявні лише обмежені дані щодо доцільності призначення АРТ при коінфекції ВІЛ/ізоспороз (3, 14, 21). Відновлення імунної системи завдяки АРТ може забезпечити зниження частоти рецидивів ізоспорозу, повідомлень про випадки запального СВІС не було. Таким чином, потенційна користь призначення АРТ переважає ризику. Пацієнтам, хворим на ізоспороз, які відповідають критеріям для призначення АРТ, терапію із застосуванням TMP-SMX слід розпочинати одночасно із АРТ; відомих причини для відтермінування АРТ, окрім ризику недостатньої абсорбції АРВП, не виявлено (AIII).



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

Слід проводити ретельний моніторинг для визначення клінічної відповіді та виявлення побічних реакцій. Терапія із застосуванням TMP-SMX часто пов'язана з виникненням побічних реакцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як-от шкірні висипання, лихоманка, лейкопенія, тромбоцитопенія та підвищення рівня трансаміназ. Інформація про випадки СВІС відсутня.

### *Заходи на випадок невдачі терапії*

Якщо симптоми зберігаються або їхня інтенсивність підвищується протягом 5–7 днів всупереч призначенню ефективної терапії із застосуванням TMP-SMX, слід припустити недотримання пацієнтом рекомендованого терапевтичного режиму, виникнення мальабсорбції або наявності супутньої інфекції/причини ентеропатії; також необхідний перегляд режиму застосування TMP-SMX (добової дози, тривалості та способу введення). Для пацієнтів з підтвердженою непереносимістю сульфаніламідів або невдачею терапії слід розглянути доцільність призначення альтернативного лікарського засобу (зазвичай піриметаміну). Ципрофлоксацин є препаратом для терапії другого ряду (СІ). Враховуючи обмежені дані рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного на Гаїті, застосування ципрофлоксацину (в дозі 500 мг, двічі на добу, протягом 7 днів) є менш ефективним, ніж TMP-SMX, проте препарат може забезпечити помірну активність проти *I. belli* (22).

Було отримано непідтвержені або суперечливі дані щодо застосування альбендазолу (29–31), нітазоксаніду (32, 33), доксицикліну (34), макролідів рокситроміцину та спіраміцину (25, 35, 36), а також ветеринарного протипаразитарного засобу – диклазурилу (СІІ) (37, 38). Обмежені дані свідчать про відсутність ефективності метронідазолу, хінакрину, йодохінолу, паромоміцину та фуразолідону (8, 25, 26, 28, 35, 37). Наявність абсолютної або часткової відповіді може бути пов'язано з лікуванням супутньої інфекції або неспецифічним ефектом.

### **Профілактика рецидиву**

Пацієнтам з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> слід призначати вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) із застосуванням TMP-SMX, яка запобігає також і захворюванням, зумовленим *Pneumocystis jirovecii* та *Toxoplasma gondii* (AІ). За даними дослідження, проведеного на Гаїті, приблизно у 50% пацієнтів, які не отримували вторинну профілактику, симптоматичний рецидив спостерігали орієнтовно через 2 місяці після завершення повного курсу TMP-SMX; симптоми рецидиву швидко усувались при проведенні лікування, а призначення вторинної профілактики сприяло зниженню ризику повторного рецидиву (6, 7, 22). У ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження виникнення симптоматичних рецидивів не спостерігали у пацієнтів, яким було призначено підтримувальну терапію із застосуванням TMP-SMX (в дозі 160/800 мг) тричі на тиждень (AІ) (7). Ефективним є щоденний прийом TMP-SMX (в дозі 160/800 мг) або прийом TMP-SMX (в дозі 320/1600 мг) тричі на тиждень (BІІІ) (5, 10), проте були повідомлення про виникнення випадків клінічного рецидиву із виявленням паразитів всупереч призначенню підтримувальної терапії із застосуванням TMP-SMX (14).

Для лікування пацієнтів з непереносимістю сульфаніламідів застосовують піриметамін (в дозі 25 мг/добу) з лейковорином (в дозі 5–10 мг/добу) (BІІІ) (28). Враховуючи наявність обмежених даних, ципрофлоксацин (в дозі 500 мг, тричі на тиждень) є альтернативою для терапії другого ряду (СІ) (22).

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою піриметамін не зареєстровано.

### Показання для припинення вторинної профілактики

Особливості припинення профілактики у клінічних дослідженнях не розглядали. Ймовірно, відміна хіміопротекції є безпечною для пацієнтів без ознак активної інфекції *I. Belli* при стабільному підвищенні показника кількості клітин CD4 до рівня >200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом >6 місяців після початку АРТ (ВІІ).

### Особливі рекомендації під час вагітності

При проведенні первинної терапії та вторинної профілактики у вагітних жінок, як і у невагітних пацієнок, перевагу слід надавати TMP-SMX. Хоча отримання триметоприму під час першого триместру вагітності пов'язано із незначним підвищенням ризику виникнення вроджених вад розвитку (39–42), вагітним жінкам із симптоматичною інфекцією *I. belli* слід призначити терапію із застосуванням TMP-SMX. Враховуючи ризик тератогенного впливу, асоційованого з експозицією впродовж першого триместру, клініцисти можуть відмовитись від призначення вторинної профілактики у першому триместрі вагітності та призначити лише лікування при гострому захворюванні (СІІІ). Хоча застосування піриметаміну може бути пов'язано із виникненням вроджених вад розвитку у тварин, було отримано обмежені дані щодо застосування у людини, які не свідчать про підвищення такого ризику (43). Також отримано дані щодо застосування ципрофлоксацину у декількох сотнях вагітних жінок, які свідчать про відсутність підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку або патологій хрящової тканини (44).

### Рекомендації з лікування захворювань, збудником яких є *Isospora belli*

#### Лікування захворювань, збудником яких є інфекція *Isospora belli*

##### Загальні рекомендації

- Регідратація та відновлення балансу електролітів у пацієнтів із зневодненням (АІІІ).
- Надання нутритивної підтримки для пацієнтів з недостатністю харчування (АІІІ).

##### Рекомендована терапія при гострій інфекції

- TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о (або в/в), чотири рази на добу, протягом 10 днів (АІІ); або
- TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о (або в/в), двічі на добу, протягом 7–10 днів (ВІ).
- Одним із можливих варіантів є початок терапії із застосуванням TMP-SMX в дозі 160/800 мг, двічі на добу, з подальшим підвищенням дози та/або тривалості терапії (до 3–4 тижнів) при збереженні симптомів або збільшенні їх інтенсивності (ВІІІ).
- В/в введення рекомендоване пацієнтам з підозрюваною або підтвердженою мальабсорбцією.

##### Альтернативна терапія при гострій інфекції (для пацієнтів з непереносимістю сульфаніламідів)

- Піриметамін в дозі 50–75 мг, п/о, щоденно + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно (ВІІІ); або
- Ципрофлоксацин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу, протягом 7 днів (СІ).

#### Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)

(для пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>)

##### Рекомендована схема

- TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о, тричі на тиждень (АІ).

##### Альтернативні схеми

- TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о, щоденно (ВІІІ); або
- TMP-SMX в дозі 320/1600 мг, п/о, тричі на тиждень (ВІІІ); або

- Піриметамін в дозі 25 мг, п/о, щоденно + лейковорин в дозі 5–10 мг, п/о, щоденно (ВІІ).
- Ципрофлоксацин в дозі 500 мг, п/о, тричі на тиждень (СІ) для терапії другого ряду.

*Критерії припинення постійної підтримувальної терапії*

- Стабільне підвищення показника кількості клітин CD4 до рівня >200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом >6 місяців на фоні АРТ за відсутності ознак активної інфекції *I. belli* (ВІІІ).

**Коментар робочої групи:** відповідно до рекомендацій, розроблених Європейським клінічним товариством зі СНІДу (ЕАСС, версія 11.1, жовтень 2022 року), лейковорин (кальцію фолінат) використовують у дозуванні 10–15 мг один раз на добу п/о у гострій стадії лікування та при підтримувальній терапії.

### Літературні джерела

1. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet*. 1999;353(9163):1463–1468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232311>.
2. Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Biology of *Isospora* spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(1):19–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8993857>.
3. Guiguet M, Furco A, Tattevin P, Costagliola D, Molina JM, French Hospital Database on HIVCEG. HIV-associated *Isospora belli* infection: incidence and risk factors in the French Hospital Database on HIV. *HIV Med*. 2007;8(2):124–130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352769>.
4. Sorvillo FJ, Lieb LE, Seidel J, Kerndt P, Turner J, Ash LR. Epidemiology of isosporiasis among persons with acquired immunodeficiency syndrome in Los Angeles County. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53(6):656–659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8561272>.
5. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(2):217–222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13677379>.
6. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD, Jr. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection inpatients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1986;315(2):87–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3487730>.
7. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD, Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989;320(16):1044–1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2927483>.
8. Forthal DN, Guest SS. *Isospora belli* enteritis in three homosexual men. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33(6):1060–1064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6507724>.
9. Modigliani R, Bories C, Le Charpentier Y, et al. Diarrhoea and malabsorption in acquired immune deficiency syndrome: a study of four cases with special emphasis on opportunistic protozoan infestations. *Gut*. 1985;26(2):179–187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4038492>.
10. Whiteside ME, Barkin JS, May RG, Weiss SD, Fischl MA, MacLeod CL. Enteric coccidiosis among patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33(6):1065–1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6334448>.
11. Bialek R, Overkamp D, Rettig I, Knobloch J. Case report: Nitazoxanide treatment failure in chronic isosporiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(2):94–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508398>.

12. Williams DT, Smith RS, Mallon WK. Severe hypokalemia, paralysis, and AIDS-associated isospora belli diarrhea. *J Emerg Med.* 2011;41(6):e129–132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18993015>.
13. Benator DA, French AL, Beaudet LM, Levy CS, Orenstein JM. Isospora belli infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med.* 1994;121(9):663–664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944075>.
14. Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. *HIV Med.* 2008;9(2):126–130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257775>.
15. Walther Z, Topazian MD. Isospora cholangiopathy: case study with histologic characterization and molecular confirmation. *Hum Pathol.* 2009;40(9):1342–1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447468>.
16. Gonzalez-Dominguez J, Roldan R, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Torre-Cisneros J. Isospora belli reactive arthritis in a patient with AIDS. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(9):618–619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979603>.
17. Bialek R, Binder N, Dietz K, Knobloch J, Zelck UE. Comparison of autofluorescence and iodine staining for detection of Isospora belli in feces. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67(3):304–305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12408672>.
18. Frenkel JK, Silva MB, Saldanha J, et al. Isospora belli infection: observation of unicellular cysts in mesenteric lymphoid tissues of a Brazilian patient with AIDS and animal inoculation. *J Eukaryot Microbiol.* 2003;50 Suppl:682–684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736218>.
19. Restrepo C, Macher AM, Radany EH. Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol.* 1987;87(4):536–542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826017>.
20. Bernard E, Delgiudice P, Carles M, et al. Disseminated isosporiasis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16(9):699–701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352268>.
21. Dillingham RA, Pinkerton R, Leger P, et al. High early mortality in patients with chronic acquired immunodeficiency syndrome diarrhea initiating antiretroviral therapy in Haiti: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(6):1060–1064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478276>.
22. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Jr., Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of Isospora belli and Cyclospora cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(11):885–888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836915>.
23. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):331–351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170940>.
24. Mojon M, Coudert J, E.O. dL. Serious isosporosis by Isospora belli: a case report treated by Fansidar [Abstract]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1981;12:449–500.
25. Ebrahimzadeh A, Bottone EJ. Persistent diarrhea caused by Isospora belli: therapeutic response to pyrimethamine and sulfadiazine. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996;26(2):87–89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985661>.
26. Trier JS, Moxey PC, Schimmel EM, Robles E. Chronic intestinal coccidiosis in man: intestinal morphology and response to treatment. *Gastroenterology.* 1974;66(5):923–935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4826994>.

27. Navin TR, Miller KD, Satriale RF, Lobel HO. Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in AIDS. *Lancet*. 1985;1(8441):1332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860516>.
28. Weiss LM, Perlman DC, Sherman J, Tanowitz H, Wittner M. *Isospora belli* infection: treatment with pyrimethamine. *Ann Intern Med*. 1988;109(6):474–475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3261956>.
29. Jongwutiwes S, Sampatanukul P, Putaporntip C. Recurrent isosporiasis over a decade in an immunocompetent host successfully treated with pyrimethamine. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(11):859–862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578164>.
30. Dionisio D, Sterrantino G, Meli M, Leoncini F, Orsi A, Nicoletti P. Treatment of isosporiasis with combined albendazole and ornidazole in patients with AIDS. *AIDS*. 1996;10(11):1301–1302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8883600>.
31. Zulu I, Veitch A, Sianongo S, et al. Albendazole chemotherapy for AIDS-related diarrhoea in Zambia--clinical, parasitological and mucosal responses. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):595–601. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11876715>.
32. Romero Cabello R, Guerrero LR, Munoz Garcia MR, Geyne Cruz A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91(6):701–703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580117>.
33. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(6):637–639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230795>.
34. Meyohas MC, Capella F, Poirot JL, et al. [Treatment with doxycycline and nifuroxazide of *Isospora belli* infection in AIDS]. *Pathol Biol (Paris)*. 1990;38(5 Pt 2):589–591. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2385457>.
35. Gaska JA, Tietze KJ, Cosgrove EM. Unsuccessful treatment of enteritis due to *Isospora belli* with spiramycin: a case report. *J Infect Dis*. 1985;152(6):1336–1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4067332>.
36. Musey KL, Chidiac C, Beaucaire G, Houriez S, Fourrier A. Effectiveness of roxithromycin for treating *Isospora belli* infection. *J Infect Dis*. 1988;158(3):646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3411149>.
37. Limson-Pobre RN, Merrick S, Gruen D, Soave R. Use of diclazuril for the treatment of isosporiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;20(1):201–202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7727660>.
38. Kayembe K, Desmet P, Henry MC, Stoffels P. Diclazuril for *Isospora belli* infection in AIDS. *Lancet*. 1989;1(8651):1397–1398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2567420>.
39. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001;15(6):637–646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738517>.
40. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608–1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>.
41. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001;153(10):961–968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384952>.

42. Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, et al. Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? *Sex Transm Infect.* 2001;77(6):441–443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714944>.
43. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(4):424–428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579889>.
44. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1120–1138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648419>.



## **Клінічні підходи щодо лікування та профілактики тרוх у людей з ослабленим імунітетом** (оновлено 26 червня 2023 року)

У пацієнтів все ще відзначають важкий перебіг монкеурох (трох). [3 березня 2023 року MMWR](#) було представлено оновлені клінічні рекомендації з лікування важких випадків тרוх, включаючи офтальмологічні інфекції, неврологічні ускладнення, міоперикардит, ускладнення, пов'язані з ураженням слизових оболонок, та ускладнення, спричинені неконтрольованим розповсюдженням вірусу.

***Коментар робочої групи:** в Україні відомо про реєстрацію чотирьох випадків тרוх, проте відсутні клінічні рекомендації щодо ведення хворих на тרוх.*

### **Ключові положення**

- Люди з ВІЛ-асоційованою імуносупресією та люди з ВІЛ, які не мають вірусологічної супресії, можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу тרוх.
- Люди з ослабленим імунітетом через наявність інших захворювань або застосування імуносупресивних препаратів можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу тרוх.
- Для людей, які зазнали впливу вірусу тרוх, доступна ПКП, а для людей, які захворіли на тרוх, – противірусна терапія.
- Вакцина JYNNEOS вважається безпечною для людей з ослабленим імунітетом, зокрема для людей з ВІЛ, первинним імунодефіцитом або осіб, які отримують імуносупресивну терапію.
- Противірусні препарати для лікування тרוх мають мінімальну взаємодію з АРВП та більшістю імуносупресивних препаратів.
- Для лікування тרוх в осіб з ослабленим імунітетом слід розглядати застосування тековірімату. Додавання інших терапевтичних засобів (цидофовіру, бринцидофовіру, внутрішньовенної вакцини імуноглобуліну [vaccinia immune globulin intravenous, VIGIV]) слід розглядати залежно від клінічного сценарію.
- В осіб, які проходять обстеження щодо наявності тרוх, слід розглянути проведення скринінгу на ПСШ, зокрема на ВІЛ, з наданням негайної допомоги та лікування людям з позитивними результатами тесту.

Наведені міркування ґрунтуються на обмеженій кількості наявних на сьогоднішній день доказів щодо перебігу тרוх у людей з ослабленим імунітетом. Описані нижче підходи є навмисно обережними, доки не з'являться додаткові доказові дані.

### **Імуносупресивні стани та препарати, розглянуті у даному звіті**

Випадки ослабленого імунітету помірного і важкого ступеня та можливі методи лікування:

- ВІЛ-інфекція, особливо за наявності низької кількості клітин CD4 (<350 клітин/мм<sup>3</sup>) або за відсутності вірусологічної супресії.
- Первинний імунодефіцит помірного або важкого ступеня (наприклад, фагоцитарні порушення, агаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунодефіцит, тяжкий комбінований імунодефіцит, синдром Ді-Джорджа, синдром Віскотта–Олдрича, атаксія телеангіектазії або імунодефіцит іншої етіології з порушенням імунної регуляції).
- Активне лікування солідної пухлини або гематологічної злоякісної пухлини.
- Імуносупресивна терапія при трансплантації солідних органів або острівцевих трансплантатів.



- Активне лікування з використанням кортикостероїдів у високих дозах (тобто застосування преднізону чи подібного препарату в дозі 20 мг/добу або більше впродовж понад двох тижнів), алкілюючого агенту, антиметаболіту, імуносупресивного препарату, призначеного через трансплантацію, хіміотерапевтичного препарату для лікування раку, класифікованого як такого, що має значний імуносупресивний вплив, блокатору фактору некрозу пухлин або іншого біологічного агенту з імуносупресивною або імуномодельною дією.
- Проведення терапії химерними антигенними рецепторами (CAR)-Т-клітин або трансплантація гемопоетичних клітин (протягом двох років після трансплантації або отримання імуносупресивної терапії).

Фактори, які слід враховувати при визначенні рівня імунної компетентності у пацієнта, включають тяжкість перебігу і тривалість основного захворювання, стабільність клінічного стану, наявність ускладнень, супутніх захворювань та будь-якого потенційно імуносупресивного лікування. Для отримання додаткової інформації щодо ступеня пригнічення імунітету, пов'язаного з різними захворюваннями та методами лікування, *див.* [Загальні рекомендації АСІР щодо вакцинації людей зі зміненою імунокомпетентністю](#), [Клінічний практичний посібник IDSA 2013 року щодо вакцинації людей з ослабленим імунітетом](#) та [Червона книга ААР](#).

### **Мрох у людей з ослабленим імунітетом**

Було виявлено обмежену кількість даних щодо тяжкості перебігу мрох у людей з ослабленим імунітетом, включаючи осіб з неконтрольованим ВІЛ. Проте люди з ослабленим імунітетом, схоже, мають вищий ризик виникнення [ускладнень після щеплення вакциною](#) проти віспи, більш значних і поширеніших висипань [контагіозного молюска](#) та рецидивуючих або поширених уражень, зумовлених [вірусом Орфа](#) (1). Крім того, раніше повідомляли про випадок із летальним наслідком через інфікування вірусом коров'ячої віспи у реципієнта трансплантації нирки (2). Поширеність цих доказових даних на мрох залишається невизначеною.

Хоча люди з ослабленим імунітетом можуть мати більш високий ризик інфікування і важчий перебіг захворювання, не обов'язково спостерігають виникнення тяжких наслідків в усіх випадках: за даними одного дослідження, проведеного під час спалаху мрох у 2003 році в США, було відзначено одужання без важкого перебігу захворювання в одного пацієнта з вовчаковим нефритом й іншого пацієнта з попередньою трансплантацією кісткового мозку (3).

#### *Мрох у людей, які живуть з ВІЛ*

За зведеними даними епідагляду в Європейському Союзі (4, 5, 6), Англії (7) та США (8), серед геїв, бісексуалів та інших ЧСЧ з відомим ВІЛ-статусом, хворих на мрох, 28–51% мають ВІЛ-інфекцію. Проте на сьогодні невідомо, чи наявність ВІЛ-інфекції підвищує ризик розвитку мрох після контакту з вірусом.

#### *Мрох у людей з ВІЛ та імуносупресією*

- Враховуючи наявні дані, люди з прогресуючим і неконтрольованим ВІЛ можуть зазнавати більш високого ризику важкого або тривалішого перебігу мрох. У серії випадків 2017–2018 років із 122 нігерійських пацієнтів з мрох 4 з 7 летальних наслідків було відзначено серед людей з нелікованим прогресуючим ВІЛ; однак дані про загальну частку пацієнтів, які мали ВІЛ, були відсутні (9).
- До другої серії випадків 2017–2018 років, також зареєстрованих у Нігерії, увійшли 9 осіб з ВІЛ, про яких були надані клінічні дані щодо ВІЛ-статусу: кількість клітин CD4 коливалася від 20 до 357 клітин/мм<sup>3</sup>, що свідчило про наявність імуносупресії. Порівняно до інших пацієнтів, пацієнти з ВІЛ мали вищі показники виявлення

вторинних бактеріальних інфекцій, більшу тривалість захворювання (і, отже, також довший період контагіозності), а також вищий ризик виникнення частково зливного висипання, а не дискретних уражень (10).

- За даними [нещодавнього звіту зі США](#), серед осіб з трох необхідність госпіталізації відзначали частіше у людей з ВІЛ, ніж у неінфікованих ВІЛ осіб. CDC відомо про декілька випадків важкого перебігу трох серед людей з ВІЛ із ослабленим імунітетом; ці пацієнти потребували госпіталізації, мали триваліший перебіг захворювання з розвитком ускладнень, іноді з летальним наслідком.
- За обмеженими даними опублікованих звітів, трох серед людей з прогресуючим або нелікованим ВІЛ був пов'язаний з важким перебігом захворювання, включаючи прогресуючі або генералізовані висипання, затяжний перебіг та ускладнення, включаючи сепсис, офтальмологічні захворювання, енцефаліт та летальний наслідок.

#### *Мрох у людей з ВІЛ, які не мають імуносупресії*

- Навпаки, у звітах з європейських країн, де більшість осіб з ВІЛ отримують АРТ і мають високий показник кількості клітин CD4, не зазначено підвищення частоти випадків госпіталізації серед людей з коінфекцією ВІЛ/трох (2, 3, 4). ВООЗ заявила, що «серед людей з ВІЛ ... які отримують АРТ і мають міцну імунну систему, не повідомляли про більш важкий перебіг захворювання». Слід зазначити, що на відмінності у тяжкості перебігу захворювання також може впливати шлях передачі, сприйнятливість хазяїна і кількість іноккульованого вірусу трох (11).

Для отримання додаткової інформації *див.* [Тяжкий мрох у госпіталізованих пацієнтів – США, 10 серпня – 10 жовтня 2022 року | MMWR \(cdc.gov\)](#) та [Health Alert Network \(HAN\) 00475: Важкі прояви Мрох серед людей з ослабленим імунітетом через ВІЛ або наявність інших станів.](#)

#### **Інкубаційний період**

Невідомо, чи відрізняється тривалість інкубаційного періоду трох у людей з ослабленим імунітетом та осіб із збереженою функцією імунітету. Для більш детальної інформації щодо тривалості інкубаційного періоду трох *див.* [Клінічні характеристики.](#)

Нижче наведено класифікацію від стадії енантеми до стадії струпу\*.

Стадія	Тривалість стадії	Характеристики стадії
Енантема		Іноді спочатку ураження утворюються на язика та у роті.
Макула	1–2 дні	З'являються макулярні ураження.
Папула	1–2 дні	Ураження зазвичай прогресують від макулярних (пласких) до папульозних (піднятих).
Везикула	1–2 дні	Вогнища ураження зазвичай стають везикулярними (піднятими і наповненими прозорою рідиною).
Пустула	5–7 днів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ураження зазвичай стають пустульозними (заповненими непрозорою рідиною) – різко піднятими, зазвичай круглими і твердими на дотик (глибоко розташованими).</li> <li>• Згодом зазвичай у центрі ураження утворюється заглиблення (пухирчатка).</li> <li>• Пустули залишатимуться приблизно 5–7 днів, перш ніж почнуть покриватися кіркою.</li> </ul>
Струп	7–14 днів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• До кінця другого тижня пустули вкриваються кіркою і струпом.</li> <li>• Струпи залишатимуться ще близько тижня, перш ніж почнуть відпадати.</li> </ul>

**Примітка.** \*Це типова часова шкала, але вона може відрізнятися.

Згодом висипання минають.

Після відпадання струпів можуть залишитися рубці з ямочками та/або ділянки світлішої або темнішої шкіри. Після того, як усі струпи відпадуть і утвориться новий шар шкіри, людина більше не є контагіозною.

## Діагностика

### *Клінічна картина*

Лихоманка та інші продромальні симптоми, як-от озноб, лімфаденопатія, нездужання, міальгія і головний біль, можуть передувати висипанням, виникати після їх появи або взагалі не спостерігатись. Невідомо, чи відрізняється продромальна фаза трох у людей з ослабленим імунітетом та в осіб із збереженою функцією імунітету.

У людей з ослабленим імунітетом висипання може бути нетиповим, зокрема дисемінованим, що може ускладнювати діагностику. За даними одного дослідження, у людей з недостатнім контролем ВІЛ-інфекції частіше спостерігали ураження геніталій і наявність зливних або частково зливних висипань, ніж окремі висипання (10). Висипання у людей з ослабленим імунітетом може також мати форму зливних або некротичних уражень. Крім того, у людей з недостатнім контролем ВІЛ-інфекції, залучених до цього дослідження, перебіг захворювання здебільшого мав затяжний характер.

Також див. [Тяжкий Мрох у госпіталізованих пацієнтів – США, 10 серпня – 10 жовтня 2022 року | MMWR \(cdc.gov\) та HAN 00475: Тяжкі прояви Мрох у людей з ослабленим імунітетом через ВІЛ або наявність інших станів.](#)

### *Симптоми та ознаки*

У людей з ослабленим імунітетом ознаки та симптоми трох можуть бути подібними (тобто висипання, лихоманка і лімфаденопатія) або несхожими на ті, що спостерігають в імунокомпетентних осіб. У людей з ослабленим імунітетом трох може мати атипові прояви або більш важкий перебіг захворювання (наприклад, сепсис, дисеміновані висипання, геморагічна хвороба, численні зливні ураження, некротичні ураження, тяжка лімфаденопатія, яка може бути обструктивною, офтальмологічні або периорбітальні інфекції, ураження легенів, енцефаліт, міокардит або інші стани, що потребують госпіталізації) (12).

Для отримання додаткової інформації про важкий перебіг захворювання, зумовленого трох, див. [Тяжкий Мрох у госпіталізованих пацієнтів – США, 10 серпня – 10 жовтня 2022 року | MMWR \(cdc.gov\) та HAN 00475: Тяжкі прояви Мрох у людей з ослабленим імунітетом через ВІЛ або наявність інших станів.](#)

### *Диференційна діагностика*

У людей з ослабленим імунітетом висипання слід розглядати як можливу етіологію трох. Іншими етіологічними факторами, які слід враховувати, є оперізуючий герпес (оперізуючий лишай), короста, контагіозний моллюск, простий герпес, ентеровірусна інфекція (яшур), сифіліс, шанкр, венерична лімфогранульома та інші інфекції, які можуть супроводжуватись шкірними проявами в осіб з ослабленим імунітетом (наприклад, ендемічні гриби, нетуберкульозні мікобактерії), алергічні шкірні висипання та медикаментозні висипання. Мрох можна сплутати з оперізуючим герпесом або простим герпесом. Ці герпесвірусні інфекції, особливо оперізуючий герпес, найчастіше вражають людей з ослабленим імунітетом. Тому для встановлення діагнозу у людей з ослабленим імунітетом, які звертаються з висипанням, лікарі мають зібрати анамнез, який включає детальну історію сексуального здоров'я (кількість партнерів, сексуальні практики, захист від ППСШ, наявність ППСШ в анамнезі, планування вагітності), провести повне медичне обстеження та призначити відповідне лабораторне дослідження.

## Коінфекція

Повідомляли про випадки коінфекції тרוх та ПСШ. За даними нещодавно проведеного дослідження, серед 1969 людей з тרוх у восьми юрисдикціях США 38% мали ВІЛ-інфекцію, а 41% – ПСШ у попередньому році. Тому люди, в яких виключають тרוх, також мають отримати послуги з тестування і лікування за показаннями при ВІЛ та інших ПСШ (13, 14).

## Лабораторне підтвердження

Для отримання детальної інформації про взяття та обробку зразків *див.* Підготовка і взяття зразків.

## Лікування

Перебіг тרוх у людей із збереженою функцією імунітету зазвичай є легким, захворюванням минає спонтанно. Таким пацієнтам призначають підтримувальну терапію, знеболення, проводять догляд за шкірою та догляд за ранами, і цих заходів на ранніх стадіях захворювання може бути достатньо. Однак прогноз залежить від багатьох факторів, включаючи початковий стан здоров'я, наявність супутніх захворювань і попередній анамнез вакцинації.

Люди з ослабленим імунітетом через наявність ВІЛ, інших захворювань або отримання імуносупресивної терапії можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу тרוх і тривалого захворювання. Найімовірніше, це стосується осіб зі значно ослабленим імунітетом. Хоча наявних на сьогодні даних недостатньо для визначення ефективних порогових значень, здебільшого тяжкі наслідки спостерігали у пацієнтів з кількістю клітин  $CD4 \leq 350$  клітин/мм<sup>3</sup> (тобто в осіб, які навряд чи мають вірусологічну супресію). До отримання більшої кількості даних клініцисти мають враховувати як вірусологічну супресію, так і кількість клітин CD4 при оцінюванні ступеня імуносупресії (внаслідок ВІЛ або будь-яких інших причин) та визначенні ризику розвитку важкого перебігу тרוх. Пацієнтам із прогресуючою імуносупресією, яку визначають за результатами клінічного оцінювання, навряд чи буде достатньо лише підтримувальної терапії та знеболення.

Для цієї популяції слід розглянути лікування, націлене окремо на вірус, та проведення візуального моніторингу. Пацієнтам з ВІЛ, які не отримують АРТ, слід розпочати або відновити АРТ. Рішення щодо амбулаторного чи у стаціонарному лікування та моніторингу людини з ослабленим імунітетом слід приймати індивідуально. Якщо стан пацієнта не покращується після звичайного курсу (тобто 14 днів) перорального прийому тековірімату, слід розглянути можливість як подовження тривалості терапії, так і зміни шляху введення препарату з перорального на внутрішньовенний. Такий варіант слід припускати у кожному конкретному випадку з урахуванням стану пацієнта, наявності інших супутніх захворювань, здатності до абсорбції пероральних препаратів та можливості приймати повноцінну, жирну їжу. Також можна розглянути можливість додавання інших лікарських засобів, як-от VIGIV, бринцидофовір або цидофовір (*див.* нижче). Рішення про необхідність медичних контрзаходів із визначенням термінів їх застосування слід приймати індивідуально у кожному окремому випадку, коли це може залежати від різних клінічних параметрів та врахування інших причин (15).

У таких випадках слід проконсультуватися з інфекціоністами, експертами з громадського здоров'я або CDC. До служби клінічних консультацій CDC з питань ведення пацієнтів можна отримати доступ, зателефонувавши до Центру екстрених операцій CDC (ЕОС) за номером (770) 488-7100.

## Ведення ВІЛ-інфекції у людей з тרוх

АРТ та профілактику ОІ слід продовжувати в усіх людей з ВІЛ, у яких розвивається тרוх. Переривання АРТ може призвести до рецидиву вірусемії, що може ускладнити лікування тרוх (наприклад, погіршити перебіг захворювання). Люди без ВІЛ, які отримують АРТ для ДКП або ПКП ВІЛ, також мають продовжувати приймати ці препарати.

Людам з діагнозом «тroph», які мають ВІЛ-інфекцію (навіть якщо діагноз встановлено вперше) і не отримують АРТ, слід якомога швидше розпочати АРТ, проконсультувавшись, за необхідності, із фахівцем у сфері ВІЛ-інфекції. У важких випадках захворювання рекомендовано проконсультуватись із CDC. До служби клінічних консультацій CDC з питань ведення пацієнтів можна звернутися, зателефонувавши до CDC ЕОС за номером (770) 488-7100.

**Коментар робочої групи:** дана послуга недоступна в Україні. Робоча група рекомендує запровадити надання клінічних консультацій з питань ведення пацієнтів.

Лікарі, які застосовують противірусні препарати для лікування трох, мають враховувати ризик виникнення взаємодій лікарських засобів з будь-якими АРВП, які використовують для профілактики (16, 17) або лікування (18) ВІЛ-інфекції, а також з будь-якими іншими препаратами, які використовують для профілактики або лікування ОІ, пов'язаних з ВІЛ (19). Ключові критичні взаємодії щодо кожного противірусного препарату для лікування трох наведено нижче. Будь-які потенційні взаємодії лікарських засобів, не зазначені нижче, можна оцінити за допомогою інтерактивної [Бази даних взаємодії препаратів для лікування ВІЛ Ліверпульського університету](#).

### *Лікування Трох*

На сьогодні не існує протоколу лікування, затвердженого окремо для трох. Однак запаси противірусних препаратів уряду США, сформовані для використання у пацієнтів з віспою, можуть бути корисні для лікування трох. Наступні медичні контрзаходи, доступні в даний час зі Стратегічного національного запасу (Strategic National Stockpile, SNS), є варіантами для лікування трох: тековіримат, бринцидофовір та VIGIV. Комерційно доступний цидофовір також є варіантом лікування.

Для отримання додаткової інформації про лікування трох *див.* [Дані CDC про лікування для медичних працівників](#) та [Відповідь FDA на трох](#).

### *Тековіримат (Tecovirimat, також відомий як TPOXX)*

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тековіримат в Україні не зареєстрований.

**Тековіримат** – противірусний засіб, який інгібує білок обгортання оболонки ортопоксвірусу VP37. Він доступний у формі капсул або ін'єкцій для в/в введення і схвалений FDA для лікування віспи у дорослих та дітей.

Хоча дані про ефективність тековіримату для лікування трох у людей відсутні, дослідження з використанням різних тварин показали, що він ефективний для лікування захворювань, зумовлених ортопоксвірусом (20). За даними клінічного випробування, зосередженого на безпеці у здорових людей без трох, препарат має прийнятний профіль безпеки (21).

Особливості застосування тековіримату:

- використання препарату слід розглядати у терапії першого ряду для лікування трох у людей, які мають прогресуючий або недостатньо контрольований ВІЛ чи ослаблений імунітет, оскільки вони можуть мати високий ризик тяжкого перебігу захворювання; важливо починати застосування тековіримату якомога швидше у таких пацієнтів;
- при підозрі на недостатню чи змінену абсорбцію пероральних препаратів або неможливості застосування пероральної терапії слід призначати препарат в/в;
- слід розглянути подовження терміну застосування тековіримату більше за стандартний 14-денний курс із щоденним прийомом;
- слід розглянути можливість додавання інших лікарських засобів (наприклад, цидофовіру, бринцидофовіру та VIGIV).



Лікарі можуть отримати тековіримат для своїх пацієнтів двома способами: через протокол досліджуваного нового лікарського засобу (IND) або через дослідження. CDC надає [розширений доступ до протоколу IND](#) (іноді званий «схеми порятунку»), який дозволяє використовувати запаси тековіримату для лікування пацієнтів з трох під час спалаху захворювання.

Медичні працівники також можуть залучати своїх пацієнтів до [дослідження групи клінічних випробувань СНІДу \(ACTG\) з використання тековіримату для лікування вірусу трох людини \(STOMP\)](#), в якому оцінюють ефективність тековіримату. У цьому дослідженні всі дорослі з тяжкою формою трох, прогресуючим імунodefіцитом або іншими [зазначеними критеріями](#) будуть включені до відкритої групи для прийому перорального тековіримату. Для отримання додаткових даних *див.* [Інформацію для медичних працівників: тековіримат \(ТРОХХ\) для лікування трох](#).

Протипоказання та особливості застосування тековіримату у людей з ослабленим імунітетом, зокрема через ВІЛ:

- Тековіримат в/в протипоказаний пацієнтам з тяжкою формою ниркової недостатності, наприклад, при показниках  $CrCl < 30$  мл/хв.
- Тековіримат може призводити до підвищення концентрації у крові глюкозознижувального препарату репаглініду та зниження концентрації мідазоламу. У пацієнтів, які приймають репаглінід, слід проводити моніторинг щодо гіпоглікемії.
- Тековіримат може призводити до часткового зниження концентрації ННЗТ рилпівіріну. Тому:
  - не слід розпочинати прийом каботегравіру/рилпівіріну тривалої дії під час терапії тековіриматом та протягом двох тижнів після завершення його застосування;
  - для осіб, які нещодавно отримали початкову дозу рилпівіріну/каботегравіру тривалої дії, слід розглянути можливість додавання п/о рилпівіріну в дозі 25 мг один раз на добу під час лікування тековіриматом та протягом двох тижнів після завершення його застосування;
  - експерти вважають, що пацієнтам, які вже приймають каботегравір/рилпівірін тривалої дії або отримують іншу схему АРТ із вмістом рилпівіріну і мають показання для призначення тековіримату, додаткова терапія під час лікування тековіриматом не потрібна; за наявності занепокоєнь щодо неоптимального впливу рилпівіріну, слід звернутися за консультацією до фахівця.
- Хоча повідомляли про наявність лікарської взаємодії між [тековіриматом](#) та доравірином і маравіроком, жоден з них не потребує корекції дозування при одночасному застосуванні з тековіриматом.
- Для отримання додаткової інформації щодо взаємодії лікарських засобів та потенційних модифікацій дозування *див.* [Базу даних взаємодії препаратів для лікування ВІЛ Ліверпульського університету та Взаємодії лікарських засобів: АРВІ та лікування трох важкого перебігу – Клінічна настанова Інституту СНІДу \(hivguidelines.org\)](#).
- Хоча очікуваною є незначна взаємодія між стандартними імуносупресивними препаратами та тековіриматом\*, він може знижувати концентрацію такролімусу та сиролімусу в сироватці крові. Рекомендовано проведення ретельного моніторингу концентрації такролімусу та сиролімусу, оскільки може знадобитись підвищення дози.

**Примітка.** \*Було проведено спеціальне оцінювання таких лікарських засобів: метотрексат, мікофенолат, азатіоприн, циклоспорин, такролімус, сиролімус, еверолімус, тимоглобулін, преднізон, метилпреднізолон, дексаметазон, преднізолон, інфліксимаб, адалімумаб, станерцепт, барицитиніб, тофацитиніб, упадацитиніб, абатацепт.

Додаткову інформацію *див.* у [пакеті «Тековіримат»](#) і [Тековіримат IND](#).

### *Цидофовір (також відомий як Vistide)*

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було відзначено ефективність цидофовіру проти ортопоксвірусів. Хоча дані щодо ефективності цидофовіру для лікування людей із тяжкою формою тרוх відсутні, і невідомо, чи отримає користь людина із важкою формою тרוх, медичні працівники можуть розглянути використання цидофовіру у таких пацієнтів. Цидофовір доступний на ринку.

Протипоказання та особливості застосування цидофовіру у людей з ослабленим імунітетом, зокрема через ВІЛ:

- При застосуванні цидофовіру існують певні занепокоєння щодо ризику виникнення дозозалежної нефротоксичності, він протипоказаний пацієнтам із сироватковим креатиніном >1,5 мг/дл.
- Цидофовір не слід застосовувати одночасно з бринцидофовіром.
- Одночасне застосування цидофовіру з тенофовіру дизопроксилу фумаратом (TDF) не рекомендовано. Якщо одночасного застосування TDF та нефротоксичних лікарських засобів неможливо уникнути, слід проводити ретельний моніторинг функції нирок.
- Цидофовір зазвичай застосовують одночасно з пробенецидом для зменшення нефротоксичності та підвищення його ефективності. Пробенецид істотно підвищує концентрацію зидовудину в плазмі крові; при одночасному застосуванні зидовудин слід або тимчасово припинити, або знизити дозу на 50% у день введення цидофовіру з пробенецидом для уникнення гематологічної токсичності через застосування зидовудину.
- Виникнення взаємодії лікарських засобів між цидофовіром та стандартними імуносупресивними препаратами не очікується.
- Враховуючи наявність взаємодії цидофовіру з іншими лікарськими засобами, протипоказання до застосування мають бути оцінені клінічною групою.

Додаткову інформацію див. в [інструкції із застосування цидофовіру](#).

### *Бринцидофовір (також відомий як CMX001 або Tembexa)*

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою бринцидофовір не зареєстрований.

Бринцидофовір є проліками цидофовіру. Він доступний у формі таблеток або суспензії для п/о прийому і схвалений FDA для лікування віспи у дорослих і дітей, зокрема новонароджених.

Доведено, що бринцидофовір ефективний проти ортопоксвірусів *in vitro* та *in vivo*. Хоча дані щодо ефективності бринцидофовіру для лікування людей із тяжкою формою тרוх відсутні, і невідомо, чи отримає користь людина із важкою формою тרוх, медичні працівники можуть розглянути можливість його використання у таких пацієнтів.

Бринцидофовір доступний через SNS для клініцистів, які можуть подати запит та отримати [дозвіл FDA на невідкладне використання для одного пацієнта \(e-IND\)](#). Для подання запиту до FDA на лікування тרוх бринцидофовіром пацієнт з лабораторно підтвердженим трох (за результатами вірусологічного дослідження) має відповідати наступним критеріям:

- наявність тяжкої форми тרוх АБО високого ризику прогресування до тяжкої форми захворювання ТА
  - недоступність тековіримату;
  - неможливість застосування п/о або в/в тековіримату через протипоказання; АБО
  - погіршення клінічного стану, тобто значне прогресування захворювання або покращення з подальшим погіршенням під час прийому тековіримату.



Протипоказання та особливості застосування Бринцидофовіру у людей з ослабленим імунітетом, зокрема через ВІЛ:

- Бринцидофовір не слід застосовувати одночасно з цидофовіром. На відміну від цидофовіру (який асоціюється з дозозалежною нефротоксичністю), під час лікування цитомегаловірусних інфекцій бринцидофовіром не спостерігали виникнення значної ниркової токсичності або інших побічних реакцій.
- Бринцидофовір має клінічно значущі лікарські взаємодії з ІІ, кобіцистатом та фостемсавіром, що може потребувати коригування терапії. Якщо ІІ, кобіцистат або фостемсавір призначають одночасно з бринцидофовіром, клініцисти мають проводити ретельний моніторинг щодо виникнення побічних реакцій (наприклад, підвищення рівня трансаміназ), а прийом АРВП слід відкласти щонайменше на 3 години після введення бринцидофовіру.
- Бринцидофовір має взаємодії, включаючи протипоказання до застосування, з іншими лікарськими засобами, які повинні бути оцінені клінічною групою.

Додаткову інформацію *див. в інструкції із застосування бринцидофовіру.*

*Внутрішньовенний імуноглобулін вірусу віспи (VIGIV)*

VIGIV – це в/в імуноглобулін із вмістом імуноглобулінів вірусу віспи людини, який використовують при лікуванні ускладнень, пов'язаних з вакцинацією проти вірусу віспи. CDC має протокол e-IND, який дозволяє використовувати запаси VIGIV для лікування ортопоксвірусів (включаючи тпрох) під час спалаху захворювання. Дані про ефективність VIGIV у лікуванні тпрох відсутні. Хоча невідомо, чи отримає користь людина із важкою формою тпрох, медичні працівники можуть розглянути можливість його використання у таких пацієнтів.

Протипоказання та особливості застосування VIGIV у людей з ослабленим імунітетом, зокрема через ВІЛ:

- Глюкозодегідрогеназний метод із застосуванням пірролохінолінекінону (GDH-PQQ) або глюкозооксидоредуктазний метод із застосуванням барвника (монітор і тест-смужки) не можуть бути використані для визначення рівня глюкози у крові пацієнтів, які отримують VIGIV, оскільки було виявлено, що мальтоза у продуктах в/в імуноглобуліну призводить до помилково високих рівнів глюкози у крові при застосуванні цих методів тестування. Замість цього, визначення рівня глюкози у крові пацієнтів, які отримують VIGIV, слід проводити специфічним для глюкози методом (монітор і тест-смужки), щоб уникнути впливу мальтози, яка міститься у VIGIV.
- VIGIV протипоказаний особам з:
  - анафілаксією в анамнезі чи наявністю попередньої тяжкої системної реакції, пов'язаної з парентеральним введенням цього або інших препаратів імуноглобуліну людини;
  - дефіцитом імуноглобуліну класу А (IgA) з антитілами до IgA та гіперчутливістю до IgA в анамнезі.
- Вакцинацію живими вірусними вакцинами (наприклад, проти вітряної віспи, кору, паротиту та краснухи) слід відкласти на 3 місяці після застосування VIGIV.
- Мрох може призвести до виникнення кератиту. VIGIV слід використовувати з обережністю при лікуванні людей з активною формою кератиту, оскільки при моделюванні на тваринах було виявлено підвищений ризик рубцювання рогівки через вакцинальний кератит. Проте цей висновок не було підтверджено результатами інших досліджень. Терапевтичні міркування щодо офтальмологічної форми тпрох наведено у Настанові з лікування офтальмологічної форми тпрох.
- Специфічні протипоказання для застосування VIGIV у людей з ослабленим імунітетом, зокрема з ВІЛ, відсутні. Не виявлено взаємодій з АРВП або імуносупресивними препаратами.

Додаткову інформацію *див. в інструкції із застосування VIGIV та VIGIV e-IND.*

## Вакцинація

### ДКП

З людьми із ослабленим імунітетом слід обговорювати ризики та переваги ДКП з використанням вакцинації. Існує дві вакцини – JYNNEOS® та ACAM2000®.

- В особи з ослабленим імунітетом або у людини з ВІЛ для ДКП з вакцинацією слід використовувати тільки JYNNEOS незалежно від того, має вона ослаблений імунітет чи ні.
- ACAM2000 не слід застосовувати в осіб з ослабленим імунітетом через ризик виникнення значних ускладнень від посилення реплікації вірусу вакцини.

**Коментар робочої групи:** в Україні, на момент розробки даної клінічної настанови, вакцини JYNNEOS та ACAM2000 не зареєстровані.

### ПКП

Вакцинацію для ПКП трьох слід запропонувати людям з ослабленим імунітетом, зокрема через ВІЛ, за показаннями. Під час прийняття спільного рішення з пацієнтом слід обговорювати переваги та потенційні негативні наслідки ПКП-вакцинації. Ефективність таких методів ПКП щодо трьох не визначено, але:

- раннє проведення вакцинації (протягом 4 днів після контакту) може запобігти захворюванню на трьох; пізніше проведення вакцинації (понад 5 днів після контакту) може зменшити тяжкість перебігу трьох, якщо інфікування все ж таки відбулося;
- у людини з прогресуючим імунодефіцитом та наявністю відомого контакту з високим ризиком тяжкого перебігу трьох користь вакцинації у термін понад 14 днів після контакту все ще може переважати ризики.

Подібно до ДКП, з людьми із ослабленим імунітетом слід обговорювати ризики та переваги ПКП-вакцинації.

- В осіб з ослабленим імунітетом для ПКП-вакцинації слід використовувати тільки JYNNEOS.
- ACAM2000 не слід застосовувати в осіб з ослабленим імунітетом через ризик виникнення значних ускладнень від посилення реплікації вірусу вакцини.

Для ПКП трьох у контактних осіб з тяжким імунодефіцитом функції Т-клітин можна розглядати інші методи лікування, зокрема застосування протівірусного препарату тековіримат та VIGIV, з урахуванням особливостей у кожному конкретному випадку. Фактори, які слід враховувати, включають наявність високого ризику контакту з підтвердженим або ймовірним випадком інфекції та клінічні стани, які обумовлюють необхідність використання альтернативного варіанту ПКП-вакцинації.

Для отримання додаткових даних *див. інформацію для медичних працівників щодо вакцинації проти Мрох та проміжні клінічні міркування щодо використання вакцин JYNNEOS та ACAM2000 під час спалаху трьох у США 2022 року.*

### Терміни проведення вакцинації

При плануванні вакцинації слід враховувати поточну або заплановану імуносупресивну терапію, оптимізацію як стану здоров'я людини, так і очікуваної відповіді на вакцинацію, а також індивідуальні переваги та ризики.

ПКП-вакцинацію не слід відкладати у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. Оптимальним є введення ортопоксвірусних вакцин принаймні за 2 тижні до початку або відновлення імуносупресивної терапії. У пацієнтів, які отримують на постійній основі терапію, що пригнічує функцію В-клітин, вакцинацію слід проводити приблизно за 4 тижні до наступної планової терапії.

Корисність серологічного тестування, клітинного імунного тестування або кількісного визначення В-клітин для оцінювання імунної відповіді на вакцинацію та рекомендації з надання клінічної допомоги не визначено. Проведення такого тестування поза межами наукових досліджень на сьогодні не рекомендовано.

### **Безпечність застосування та ефективність вакцин**

*Модифікована вакцина Анкара (також відома як JYNNEOS)*

Модифікована вакцина вірусу віспи Анкара (MVA) – це дводозова жива вірусна вакцина (22). Її схвалено FDA для профілактики як натуральної віспи, так і трох у дорослих осіб віком від 18 років. Оскільки MVA має обмежену реплікацію, вакцина не призводить до ризику:

- прогресування захворювання, зумовленого вірусом віспи;
- аутоінокуляції (тобто перенесення вірусу вакцини з однієї частини тіла до іншої);
- інфікування при контакті з місцем проведення вакцинації.

Тому MVA можна вводити людям, які контактують із членами домогосподарства з ослабленим імунітетом.

Обсяг наявних даних щодо застосування вакцини MVA у людей з ослабленим імунітетом є недостатнім для визначення ефективності. MVA вважають безпечною для людей з імунодефіцитними станами; проте люди з ослабленим імунітетом мають ризик відсутності належної імунної відповіді після вакцинації. Було отримано обмежені дані щодо безпечності та ефективності MVA у людей з ослабленим імунітетом, за винятком досліджень, проведених серед людей з ВІЛ. Зокрема, в одному дослідженні за участю людей з попереднім діагнозом СНІДу, вірусологічною супресією та кількістю клітин CD4 від 100 до 500 клітин/мм<sup>3</sup> не було виявлено значних проблем щодо безпечності застосування; дві дози дали нейтралізуючі антитіла у 100% людей з ослабленим імунітетом (23, 24).

Кількість досліджень щодо безпечності та ефективності MVA у людей з ослабленим імунітетом також є обмеженою. MVA вивчали на моделі макак з ослабленим імунітетом як потенційний вектор вакцини, при цьому будь-яких істотних проблем із безпечністю виявлено не було (25). За даними іншого дослідження, в якому оцінювали безпечність та імуногенність MVA у невеликої кількості людей з попередньою трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, було виявлено безпечність застосування та імуногенність MVA у цієї популяції (26).

Хоча було зазначено, що внутрішньошкірний шлях введення імунологічно не поступається підшкірному серед імунокомпетентних людей, відсутні дані щодо порівняння безпечності та імуногенності цих двох шляхів введення у людей з ослабленим імунітетом. Проте очікується, що ризик виникнення значних побічних реакцій при застосуванні будь-якого способу введення буде низьким. Для людей з ослабленим імунітетом на сьогодні рекомендовано внутрішньошкірне введення MVA.

Для отримання додаткової інформації *див. інструкцію із застосування MVA та дозвіл на екстрене використання MVA.*

### **АСАМ2000**

АСАМ2000 – це однодозова жива вірусна вакцина, в якій використано реплікаційні властивості компетентної до вакцини віспи. Цю вакцину схвалено FDA для профілактики віспи.

АСАМ2000 не слід використовувати у людей:

- з ВІЛ (незалежно від імунного статусу); через ризик виникнення тяжкої локалізованої або системної реакції на інфекцію віспи (прогресуючого захворювання) у людей з ослабленою імунною системою, зокрема через ВІЛ;
- з вродженими або набутими розладами із недостатністю функції імунної системи через підвищений ризик розвитку побічних реакцій.

Також слід уникати вакцинації АСАМ2000, якщо реципієнт вакцини не може належним чином ізолюватися від побутових контактів, які:

- мають в анамнезі atopічний дерматит або інші активні ексфолюативні захворювання шкіри;
- мають імунодефіцитний стан;
- вагітні;
- віком менше одного року.

До побутових контактів відносять людей, що мають тривалий тісний контакт з потенційно вакцинованою особою (наприклад, статеві контакти), та інших осіб, які можуть мати безпосередній контакт із місцем вакцинації або з потенційно забрудненими матеріалами (наприклад, одягом або пов'язками у місці щеплення).

Для отримання додаткової інформації *див.* [інструкцію із застосування АСАМ2000 та АСАМ2000 IND](#).

#### *Побічні реакції вакцинації*

Про всі побічні реакції слід повідомляти до Системи звітності щодо побічних реакцій вакцинації (VAERS). Звіти можуть подавати медичні працівники або реципієнти вакцин, залишивши повідомлення на сайті [www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov) або зателефонувавши за номером 1-800-822-7967. VAERS призначений лише для повідомлення про побічні реакції, співробітники VAERS не надають медичного консультування.

Медичні працівники США та співробітники Департаменту охорони здоров'я, які мають сумніви щодо безпечності застосування вакцини трох у конкретного пацієнта, який проживає у США, або запитання щодо безпечності вакцин, можуть зв'язатися з [Проектом клінічного оцінювання безпечності вакцинації \(CISA\)](#) через електронну пошту [CISAeval@cdc.gov](mailto:CISAeval@cdc.gov) і подати запит на консультацію щодо випадку. У разі екстреного клінічного запиту щодо безпечності вакцинації медичні працівники та співробітники відділу охорони здоров'я можуть зателефонувати до служби спостереження CDC EOC за номером (770) 488-7100.

#### **Літературні джерела**

1. Tan SK, Waggoner JJ, Deresinski S. Rare and emerging viral infections in the transplant population. Springer New York; 2019:753–773.
2. Gazzani P, Gach JE, Colmenero I, et al. Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(3):533–536. doi:10.1007/s00467-016-3534-y.
3. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005;41(12):1742–1751. doi:10.1086/498115.
4. European Centers for Disease Prevention and Control; World Health Organization Regional Office for Europe. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe monkeypox surveillance bulletin. Stockholm, Sweden: European Centers for Disease Prevention and Control; 2022. Accessed August 3, 2022. <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu>.
5. Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(22):2200424. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200424.
6. Iñigo Martínez J, Gil Montalbán E, Jiménez Bueno S, et al. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(27):2200471. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.27.2200471. PMID: 35801519.
7. UK Health Security Agency. Investigation into monkeypox outbreak in England, Technical Brief #3, updated July 8, 2022. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-outbreak-technical-briefings>.

8. Philpott D, Hughes CM, Alroy KA, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Monkeypox Cases – United States, May 17 – July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(32):1018–1022. doi:10.15585/mmwr.mm7132e3.
9. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):872–879. doi:10.1016/S1473-3099(19)30294-4.
10. Ogoina D, Iroezindu M, James HI, et al. Clinical course and outcome of human Monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):e210–e214. doi:10.1093/cid/ciaa143.
11. Van Damme W, Dahake R, van de Pas R, Vanham G, Assefa Y. COVID-19: Does the infectious inoculum dose-response relationship contribute to understanding heterogeneity in disease severity and transmission dynamics? *Med Hypotheses.* 2021;146:110431. doi:10.1016/j.mehy.2020.110431.
12. Miller MJ, Cash-Goldwasser S, Marx GE, et al. Severe Monkeypox in hospitalized patients – United States, August 10 – October 10, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(44):1412–1417. doi:10.15585/mmwr.mm7144e1.
13. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1–187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1.
14. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries – April–June 2022. *N Engl J Med.* 2022;387(8):679–691. doi:10.1056/NEJMoa2207323.
15. Prevention CDC. Update on managing Monkeypox in patients receiving therapeutics. CDC Health Alert Network. Updated November 17, 2022. <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00481.asp>.
16. Centers for Disease Control and Prevention: [US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 Update: a clinical practice guideline](#).
17. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV – United States, 2016. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856>.
18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>.
19. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes for Health, the HIV Medicine Association, and the Infectious Disease Society of America. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>.
20. Berhanu A, Prigge JT, Silvera PM, Honeychurch KM, Hruby DE, Grosenbach DW. Treatment with the smallpox antiviral tecovirimat (ST-246) alone or in combination with ACAM2000 vaccination is effective as a postsymptomatic therapy for monkeypox virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):4296–4300. doi:10.1128/AAC.00208-15.
21. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med.* 2018;379(1):44–53. doi:10.1056/NEJMoa1705688.

22. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, et al. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(22):734–742. doi:10.15585/mmwr.mm7122e1.
23. Overton ET, Stapleton J, Frank I, et al. Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic Smallpox Vaccine in Vaccinia-Naive and Experienced Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: An Open-Label, Controlled Clinical Phase II Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(2):ofv040. doi:10.1093/ofid/ofv040.
24. Overton ET, Lawrence SJ, Stapleton JT, et al. A randomized phase II trial to compare safety and immunogenicity of the MVA-BN smallpox vaccine at various doses in adults with a history of AIDS. *Vaccine.* 2020;38(11):2600–2607. doi:10.1016/j.vaccine.2020.01.058.
25. Stittelaar KJ, Kuiken T, de Swart RL, et al. Safety of modified vaccinia virus Ankara (MVA) in immune-suppressed macaques. *Vaccine.* 2001;19(27):3700–3709. doi:10.1016/s0264-410x(01)00075-5.
26. Walsh SR, Wilck MB, Dominguez DJ, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara in hematopoietic stem cell transplant recipients: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis.* 2013;207(12):1888–1897. doi:10.1093/infdis/jit105.

Востанне переглянуто: 26 червня 2023 року.

*Джерело:* CDC, Національний центр нових та зоонозних інфекційних захворювань (NCEZID), Відділ патогенів та патології з високими наслідками (DHCPP).



**Таблиця 1. Профілактика для запобігання першому епізоду захворювання, зумовленого опортуністичною інфекцією (останні зміни внесені 25 вересня 2023 року; документ переглянуто 25 вересня 2023 року)**

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
Кокцидіодомікоз	Отримання нового позитивного результату серологічного дослідження на IgM або IgG у пацієнтів із кількістю клітин CD4 < 250 клітин/мм <sup>3</sup> , які проживають в ендемічному регіоні (ВІІІ).	Флуконазол в дозі 400 мг/добу, п/о (ВІІІ).	
Гістоплазмоз	Кількість клітин CD4 ≤ 150 клітин/мм <sup>3</sup> та наявність високого ризику через професійний вплив або проживання у регіоні з гіперендемічним рівнем гістоплазмозу (> 10 випадків на 100 людино-років) (ВІ).	Ітраконазол в дозі 200 мг/добу, п/о (ВІ).	
Малярія	Подорож до ендемічного регіону.	Рекомендації однакові для людей з ВІІ та неінфікованих ВІІ пацієнтів. Рекомендації засновані на регіоні подорожі, ризику захворювання на малярію та показниках чутливості до лікарських засобів у даному регіоні. Найновіші рекомендації із врахуванням регіону та чутливості до лікарських засобів наведено на сайті CDC за посиланням: <a href="https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html">https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html</a> .	
Дисемінована інфекція, збудником якої є МАС	Кількість клітин CD4 < 50 клітин/мм <sup>3</sup> . <b>Не рекомендовано</b> для осіб, які негайно розпочинають АРТ (АІ). Рекомендовано для осіб з відсутністю досягнення повної вірусологічної супресії на фоні АРТ після виключення активного дисемінованого захворювання, збудником якого є МАС (АІ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Азитроміцин в дозі 1200 мг, п/о, один раз на тиждень (АІ); або</li> <li>Кларитроміцин в дозі 500 мг, п/о, 2 рази на добу (АІ); або</li> <li>Азитроміцин в дозі 600 мг, п/о, двічі на тиждень (ВІІІ).</li> </ul>	Рифабутин (коригування дози на основі супутньої АРТ) <sup>a</sup> (ВІ); слід виключити активну форму ТБ перед призначенням рифабутину.



ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
<p>Інфекція <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ТБ) (тобто, лікування ЛТБІ)</p>	<p>Позитивний результат скринінгового тесту на ЛТБІ<sup>6</sup>, без ознак активної форми ТБ, за відсутності попереднього лікування активного ТБ або ЛТБІ (АІ).</p> <p>Або</p> <p>Тісний контакт із людиною з контагіозною формою ТБ, без ознак активного ТБ, незалежно від результатів скринінгового тесту (АІ).</p> <p>Лікування ЛТБІ та АРТ незалежно впливають на зниження ризику захворювання на ТБ. Таким чином, АРТ рекомендовано всім людям з ВІЛ та ЛТБІ (АІ).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рифапентин (дозування <i>див. нижче</i>) + ІНН (900 мг) + піридоксин (50 мг), п/о, один раз на тиждень протягом 12 тижнів (АІІ).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Рифапентин рекомендований лише для осіб, які отримують схеми АРТ на основі EFV, RAL або DTG. Дозування рифапентину із врахуванням показника маси тіла:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 32,1–49,9 кг: 750 мг, п/о, один раз на тиждень;</li> <li>– &gt;50 кг: 900 мг, п/о, один раз на тиждень.</li> </ul> <p>Або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ІНН (300 мг) + рифампін (600 мг) + піридоксин (25–50 мг), п/о, щоденно протягом 3 місяців (АІ)</li> </ul> <p>У розділі «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу» <i>див. рекомендації</i> щодо дозування АМБП і перелік АРВП, які не рекомендовано використовувати з рифампіном та які потребують коригування дозування.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ІНН (300 мг) + піридоксин (25–50 мг), п/о, щоденно протягом 9 місяців (АІІ); <i>або</i></li> <li>Рифампін в дозі 600 мг/добу, п/о, протягом 4 місяців (ВІ); <i>або</i></li> <li>Рифапентин (дозування <i>див. нижче</i>) + ІНН (300 мг) + піридоксин (25–50 мг), п/о, один раз на добу протягом 4 тижнів (АІІ).</li> </ul> <p>Дозування рифапентину із врахуванням показника маси тіла:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– &lt;35 кг: 300 мг, п/о, один раз на добу;</li> <li>– 35–45 кг: 450 мг, п/о, один раз на добу;</li> <li>– &gt;45 кг: 600 мг, п/о, один раз на добу.</li> </ul> <p>У розділі «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу» <i>див. рекомендації</i> щодо дозування АМБП і перелік АРВП, які не рекомендовано використовувати з рифампіном та які потребують коригування дозування.</p> <p>Для осіб з ЛС-ТБ слід обирати АМБП після консультації з експертами або органами охорони здоров'я (АІІ).</p>

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
Пневноцистна пневмонія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кількість клітин CD4 &lt; 200 клітин/мм<sup>3</sup> (<b>АІ</b>); або</li> <li>• CD4 &lt; 14% (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Якщо початок АРТ має бути відкладений, кількість клітин CD4 у діапазоні від &gt;200 до &lt;250 клітин/мм<sup>3</sup>, а проведення моніторингу кількості клітин CD4 кожні 3 місяці неможливе (<b>ВІ</b>).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Пацієнти, які отримують піриметамін/сульфадіазин для лікування або пригнічення токсоплазмозу не потребують додаткової профілактики ПП (<b>АІІ</b>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX<sup>B</sup> одна подвійна доза п/о на добу (<b>АІ</b>); або</li> <li>• TMP-SMX<sup>B</sup> одна доза п/о на добу (<b>АІ</b>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX<sup>B</sup>, одна подвійна доза, п/о, тричі на тиждень (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Дапсон<sup>Г</sup> в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу або 50 мг, п/о, двічі на добу (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Дапсон<sup>Г</sup> в дозі 50 мг/добу, п/о + (піриметамін в дозі 50 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, один раз на тиждень (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Дапсон<sup>Г</sup> (200 мг) + піриметамін (75 мг) + лейковорин (25 мг), п/о, один раз на тиждень (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Пентамідин в аерозольній формі в дозі 300 мг із застосуванням через розпилювач Респігард ІІ, один раз на місяць (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Атоваквон (1500 мг), п/о, щоденно (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Атоваквон (1500 мг) + піриметамін (25 мг) + лейковорин (10 мг), п/о, щоденно (<b>СІІ</b>).</li> </ul>
Сифіліс	<p>Сексуальні контакти у період 90 днів до діагностування первинного, вторинного або раннього латентного сифілісу у партнера, навіть за умови отримання негативних результатів серологічного тестування (<b>АІІ</b>); або</p> <p>Сексуальні контакти у період &gt;90 днів до діагностування у партнера сифілісу за неможливості негайного проведення серологічного дослідження чи подальшого обстеження (<b>АІІ</b>).</p>	Бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, одноразово ( <b>АІІ</b> ).	<p>Для пацієнтів з алергією на пеніцилін:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксидиклін в дозі 100 мг, п/о, двічі на добу, протягом 14 днів (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Цефтріаксон в дозі 1 г, в/м або в/в, щоденно, протягом 10–14 днів (<b>ВІ</b>).</li> </ul>

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
Таларомікоз (пеніциліоз)	<p>Особи з кількістю клітин CD4&lt;100 клітин/мм<sup>3</sup>, які з будь-яких причин не можуть отримувати АРТ або мають невдачу лікування без доступу до ефективних АРВП, а також:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• проживають у високоендемичних регіонах* на півночі Таїланду, у В'єтнамі та на півдні Китаю (особливо у високогірних районах під час дощових вологих місяців) <b>(VI)</b>; або</li> <li>• проживають у країнах за межами ендемічного регіону і мають їхати до цього регіону <b>(VII)</b>.</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> *Особливо у високогірних регіонах під час сезону дощів.</p>	<p>Для осіб, які проживають в ендемічних районах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу <b>(VI)</b>.</li> </ul> <p>Для осіб, які подорожують до ендемічних районів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• початок прийому ітраконазолу в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу за три дні до подорожі із продовженням прийому протягом одного тижня після виїзду з ендемічного регіону <b>(VII)</b>.</li> </ul>	<p>Для осіб, які проживають в ендемічних районах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• флуконазол в дозі 400 мг, п/о, один раз на тиждень <b>(VII)</b>.</li> </ul> <p>Для осіб, які подорожують до ендемічних районів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• початок прийому флуконазолу в дозі 400 мг за три дні до подорожі із продовженням прийому в дозі 400 мг один раз на тиждень під час подорожі та прийомом остаточної дози після виїзду з ендемічного регіону <b>(VII)</b>.</li> </ul>
Енцефаліт, збудником якого є <i>Toxoplasma gondii</i>	<p>Пацієнти з наявністю IgG до <i>T. gondii</i> та кількістю клітин CD4&lt;200 клітин/мм<sup>3</sup> <b>(AII)</b>.</p> <p><b>Примітка.</b> Усі схеми, рекомендовані для запобігання першому епізоду токсоплазмозу, ефективні також у профілактиці ПП.</p>	<p>TMP-SMX<sup>B</sup>, одна подвійна доза, п/о, щоденно <b>(AII)</b>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX<sup>B</sup>, одна подвійна доза, п/о, тричі на тиждень <b>(VII)</b>; або</li> <li>• TMP-SMX<sup>B</sup>, одна доза, п/о, щоденно <b>(VII)</b>; або</li> <li>• Дапсон<sup>Г</sup> в дозі 50 мг на добу, п/о + (піриметамін в дозі 50 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, 1 раз на тиждень <b>(VI)</b>; або</li> <li>• Дапсон<sup>Г</sup> в дозі 200 мг + піриметамін в дозі 75 мг + лейковорин в дозі 25 мг, п/о, 1 раз на тиждень <b>(VI)</b>; або</li> <li>• Атоваквон в дозі 1500 мг, п/о, щоденно <b>(CIII)</b>; або</li> <li>• Атоваквон в дозі 1500 мг + піриметамін в дозі 25 мг + лейковорин в дозі 10 мг, п/о, щоденно <b>(CIII)</b>.</li> </ul>

OI	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
Вірусний гепатит А	Вразливі до ВГА пацієнти з ВІЛ (АІІ).	<p>Турова вакцинація серією з двох доз:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Навгіх: 1,0 мл, в/м (0, 6–12 місяців) (АІІ); <i>або</i></li> <li>• Vaqta: 1,0 мл, в/м (0, 6–18 місяців) (АІІ).</li> </ul> <p>Через 1–2 місяці після завершення вакцинації слід провести оцінювання імунної відповіді (загальний IgG або антитіла до ВГА); за відсутності імунної відповіді слід провести повторну вакцинацію після досягнення кількості клітин CD4<math>\geq</math>200 клітин/мм<sup>3</sup> (ВІІ).</p>	<p>Для пацієнтів, вразливих як до ВГА, так і до ВГВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Твінрікс<sup>®</sup>: 1,0 мл, в/м, серією з трьох доз (0, 1, 6 місяців) (АІІ).</li> </ul>
Вірусний гепатит В	<p>Пацієнти без захворювання на хронічний гепатит В та без імунітету до ВГВ (вміст анти-НВs &lt;10 МО/мл) (АІІ).</p> <p>Люди з ізольованим анти-НВs (ВІІ). Рекомендовано застосування однієї стандартної дози вакцини проти гепатиту В з подальшим визначенням анти-НВs через 1–2 місяці. Якщо титр анти-НВs &gt;100 мМО/мл, подальша вакцинація не потрібна, але якщо титр анти-НВs &lt;100 мМО/мл, слід провести повну турову вакцинацію проти гепатиту В з подальшим тестуванням на анти-НВs (ВІІ). Якщо кількісне визначення титру анти-НВs недоступне, рекомендовано проведення повної турової вакцинації проти гепатиту В з подальшим якісним тестуванням на анти-НВs (ВІІ).</p> <p>Хоча відповідь на вакцину є кращою у пацієнтів з кількістю клітин CD4 &gt;350 клітин/мм<sup>3</sup>, не слід</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Введення вакцини проти гепатиту В (Енджерікс-В<sup>®</sup> 40 мкг [2 ін'єкції по 20 мкг кожна] або Рекомбівакс НВ<sup>®</sup> 20 мкг [2 ін'єкції по 10 мкг кожна]), в/м, за графіком: 0, через 1 та 6 місяців (АІІ); <i>або</i></li> <li>• Введення вакцини, кон'югованої з СpG (Heplisav-В<sup>®</sup>), в/м, за графіком: 0 та 1 місяць (СІІ); серія з двох доз може бути використана лише при застосуванні обох доз Heplisav-В<sup>®</sup>.</li> </ul> <p>Слід провести визначення анти-НВs через 1–2 місяці після завершення турової вакцинації.</p>	<p>Для пацієнтів, вразливих як до ВГА, так і до ВГВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Твінрікс<sup>®</sup>: 1,0 мл, в/м, серією з трьох доз (0, 1, 6 місяців) (АІІ).</li> </ul>

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
	<p>відкладати щеплення у пацієнтів з нижчим показником кількості клітин CD4, оскільки деякі люди з кількістю клітин CD4 &lt;350 клітин/мм<sup>3</sup> відповідають на вакцинацію (АІ).</p> <p>Пацієнти з відсутністю відповіді на вакцинацію (анти-НВs&lt;10 МО/мл через 1 місяць після завершення серії з трьох доз).</p> <p>При низькому показнику кількості клітин CD4 у пацієнта під час першої турової вакцинації окремі фахівці рекомендують відкласти повторну вакцинацію до стабілізації кількості клітин CD4 на рівні ≥200 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ (СІІ).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведення турової ревакцинації другою подвійною дозою рекомбінантної вакцини проти гепатиту В серією з трьох доз (Енджерікс-В® [40 мкг] або Рекомбівакс НВ® [20 мкг]) (ВІІІ); <i>або</i></li> <li>• Проведення ревакцинації серією з двох доз вакцини HepIisav-В® (ВІІІ).</li> </ul>	<p>Деякі фахівці вважають, що використання чотиридозової серії з подвійним дозуванням рекомбінантної вакцини проти гепатиту В (Енджерікс-В® 40 мкг або Рекомбівакс® 20 мкг за графіком: 0, 1, 2 та 6 місяців) може призводити до кращої імунологічної відповіді, але при застосуванні цього підходу не було виявлено переваг порівняно до використання подвійного дозування серією з трьох доз.</p>
ВІІІ	<p>Підлітки та дорослі віком 11–26 років.</p> <p>Проведення вакцинації рекомендовано до 26 років, але ефективність вакцини знижується, якщо щеплення зробити після початку статевого життя (ВІІ).</p> <p>Застосування рекомбінантної дев'ятивалентної вакцини проти ВІІІ не рекомендовано у людей з ВІІ віком 27–45 років (АІ). У деяких ситуаціях може бути користь від вакцинації (наприклад, у людей з ВІІ із мінімальним впливом ВІІІ). У таких випадках</p>	<p>Дев'ятивалентну рекомбінантну вакцину проти ВІІІ вводять в/м в дозі 0,5 мл за графіком: 0, 1–2 та 6 місяців (ВІІІ).</p>	

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
	<p>рекомендовано прийняття спільного рішення лікарем і пацієнтом. Користь для здоров'я населення від вакцинації проти ВПЛ у цьому віковому діапазоні мінімальна.</p> <p>Дорослі та підлітки, які раніше отримували двовалентну або чотиривалентну вакцину.</p>	<p>Рекомендації щодо проведення додаткових щеплень у пацієнтів, які раніше отримали турову вакцинацію рекомбінантною двовалентною або чотиривалентною вакциною, відсутні.</p> <p>Пацієнтам, які завершили турову вакцинацію рекомбінантними двовалентними або чотиривалентними вакцинами, деякі експерти рекомендують провести додаткову повну (три дози) вакцинацію рекомбінантною дев'ятивалентною вакциною, але відсутні дані для визначення, кому це може бути корисним або наскільки це економічно ефективний підхід (СІІІ).</p>	
Вірус грипу А і В	Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти під час епідемії грипу (АІ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для дорослих осіб віком <math>\geq 65</math> років рекомендовано застосування високої дози інактивованої вакцини проти грипу (Fluzone® High-Dose) або ад'ювантної інактивованої вакцини проти грипу (FLUAD®) замість стандартної дози неад'ювантної вакцини (АІІ).</li> <li>Люди віком <math>\geq 18</math> років також можуть використовувати рекомбінантну вакцину проти грипу (Flublok® Quadrivalent).</li> <li>Для людей з алергією на яйця рекомендовано застосування інактивованої або рекомбінантної вакцини проти грипу відповідно</li> </ul>	

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
		<p>до віку (якщо алергічна реакція має тяжчі прояви, ніж кропив'янка, щеплення слід проводити у медичному закладі з можливістю лікування тяжкої алергічної реакції).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>У вагітних жінок з ВІЛ застосування інактивованої або рекомбінантної вакцини проти грипу можливе у будь-який термін вагітності (АІ).</li> <li>Вакцини проти грипу є чотиривалентними, їх склад змінюється від сезону до сезону.</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Застосування живих ослаблених вакцин проти грипу <b>протипоказано</b> у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (АІІ).</p>	
Захворювання, збудником яких є VZV	<p><i>ДКП первинної інфекції VZV</i></p> <p>Дорослі та підлітки з кількістю клітин CD4<math>\geq</math>200 клітин/мм<sup>3</sup>, яким не проводили вакцинацію і які не хворіли на вітряну віспу або оперізуючий герпес (за встановленим лікарем діагнозом або підтвердженням результатами лабораторного дослідження), або особи без антитіл до VZV у сироватці крові (СІІ).</p> <p><b>Примітка.</b> Проведення розширеного серологічного скринінгу для виявлення VZV у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків не рекомендовано.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У VZV-серонегативних осіб віком <math>\geq</math>18 років з кількістю клітин CD4<math>\geq</math>200 клітин/мм<sup>3</sup> проводять первинну вакцинацію проти вітряної віспи (Varivax™) у двох дозах (0,5 мл, підшкірно) з інтервалом у 3 місяці (ВІІ).</li> <li>У випадку розвитку захворювання внаслідок вакцинації рекомендоване застосування ацикловіру (АІІ).</li> <li>Члени родини ВІЛ-інфікованих осіб, вразливих до VZV, потребують вакцинації для запобігання потенційної передачі VZV людям з ВІЛ (ВІІ).</li> <li>Якщо після експозиції пацієнту було введено VarizIG, щеплення проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 5 місяців (СІІ).</li> <li>Якщо після експозиції пацієнт отримувал ацикловір, щеплення проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 3 дні (СІІ).</li> </ul>	



ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
	<p><i>ПКП первинної інфекції VZV</i></p> <p>Тісні контакти з особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізуючий герпес.</p> <p>Вразливість до VZV (тобто, відсутність вакцинації, захворювання в анамнезі або антитіл до VZV у сироватці крові).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Введення вакцини проти вітряної віспи людям з ВІЛ та прогресуючим імунодефіцитом (кількість клітин CD4 &lt; 200 клітин/мм<sup>3</sup>) протипоказане (АШ).</li> <li>Якнайшвидше введення VariZIG в дозі 125 МО на 10 кг маси тіла (максимум – 625 МО), в/м, впродовж 10 днів після контакту з особою із активним захворюванням на вітряну віспу або оперізуючий герпес (АШ).</li> <li>Якщо після контакту пацієнту було введено VariZIG, щеплення проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 5 місяців (СШ).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Пацієнти, які щомісячно отримують в/в IG у високих дозах (тобто &gt;400 мг/кг маси тіла), ймовірно, захищені від інфікування VZV і не потребують введення VariZIG, якщо останню дозу в/в IG було отримано менше ніж за 3 тижні до експозиції VZV.</p>	<p><i>Початок профілактики через 7–10 днів після контакту:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу, протягом 5–7 днів (ВШ); <i>або</i></li> <li>Валацикловір в дозі 1 г, п/о, тричі на добу, протягом 5–7 днів (ВШ).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Результати проведення ані запобіжної профілактики, ані щеплення із застосуванням вакцини проти вітряної віспи після експозиції у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків не досліджували. При прийомі пацієнтом ацикловіру або валацикловіру щеплення із застосуванням вакцини проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 72 години після отримання останньої дози противірусного препарату.</p>
	<p>Дорослі з ВІЛ віком ≥18 років незалежно від кількості клітин CD4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RZV в дозі 0,5 мл, в/м – серія із двох доз з інтервалом у 2–6 місяців (АШ).</li> <li>RZV не слід призначати під час гострого перебігу оперізуючого герпесу (АШ).</li> <li>Після початку АРТ деякі експерти пропонують відкласти вакцинацію проти RZV до досягнення вірусологічної супресії (СШ) або відновлення кількості клітин CD4 (СШ) для забезпечення максимальної імунологічної відповіді на вакцину.</li> </ul>	

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
Захворювання, збудником яких є <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Для всіх людей з ВІЛ без пневмококової вакцинації в анамнезі або з невідомим статусом вакцинації.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Введення ПКВ15 або ПКВ20 (АІ); при використанні ПКВ20 пневмококову вакцинацію вважають завершеною.</li> <li>• Якщо використовують ПКВ15, дозу ППВ23 слід ввести принаймні через 8 тижнів (АІ)*; застосування додаткових доз пневмококової вакцини не рекомендовано.</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> *Пацієнти з кількістю клітин CD4&gt;200 клітин/мм<sup>3</sup> мають отримати дозу ППВ23 щонайменше через 8 тижнів (АІ). Тоді як людям з ВІЛ із кількістю клітин CD4&lt;200 клітин/мм<sup>3</sup> також можна запропонувати ППВ23 принаймні через 8 тижнів після отримання ПКВ15 (СІІ) (зокрема за наявності сумнівів щодо утримання під наглядом), але бажано відкласти щеплення ППВ23 до підвищення кількості клітин CD4 до рівня &gt;200 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ (ВІІ). Клінічні докази на користь застосування ППВ23 в осіб з кількістю клітин CD4&lt;200 клітин/мм<sup>3</sup> є найбільш переконливими у пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ &lt;100 000 копій/мл; доказові дані також свідчать про переваги початку АРТ до проведення вакцинації ППВ.</p>	
	Люди з ВІЛ, які отримали ПКВ13 і дозу ППВ23.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Люди з ВІЛ, які отримали ПКВ13 і дозу ППВ23 у віці ≥65 років, не потребують подальшого введення ППВ23.</li> <li>• Люди з ВІЛ, які отримали ПКВ13 і дозу ППВ23 у віці &lt;65 років, мають отримати другу дозу ППВ23 принаймні через 5 років після першого щеплення; якщо на момент введення другої дози особа досягла віку ≥65 років, додаткові дози ППВ23 не потрібні.</li> <li>• Якщо на момент введення другої дози людина не досягла віку 65 років, вона має отримати третю й останню дозу у віці 65 років або пізніше, принаймні через 5 років після другої дози ППВ23.</li> </ul>	

ОІ	Показання	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
	Люди з ВІЛ, які отримали тільки ПКВ13.	Люди з ВІЛ, які отримали ПКВ13, але не завершили рекомендовану турову вакцинацію ППВ23, можуть використати одну дозу ПКВ20, якщо ППВ23 недоступна. При використанні ПКВ20 пневмококову вакцинацію вважають завершеною (СІІ).	

**Примітка.** Шкалу градації рекомендацій *див.* у розділі «Вступ».

<sup>a</sup>Рекомендації щодо дозування *див.* у таблиці 4 додатку.

<sup>b</sup>До скринінгових тестів на ЛТБІ відносять ТШП або ТВГІ.

<sup>b</sup>TMP-SMX із подвійним дозуванням один раз на добу також забезпечує захист від токсоплазмозу і більшості респіраторних бактеріальних інфекцій; нижча доза, ймовірно, також забезпечує такий захист.

<sup>c</sup>У пацієнтів необхідно визначити рівень Г6ФД перед введенням дапсону або примахіну. У пацієнтів із встановленим дефіцитом Г6ФД слід застосовувати альтернативний лікарський засіб.

**Таблиця 2. Лікування ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій (включає рекомендації з лікування гострих випадків та вторинної профілактики/постійної супресивної/підтримувальної терапії)**  
(останні зміни внесені 14 листопада 2023 року;  
документ переглянуто 14 листопада 2023 року)

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
<p>Бактеріальні кишкові інфекції (емпірична терапія до встановлення остаточного діагнозу)</p>	<p>Зразки випорожнень для діагностичних досліджень слід брати до початку емпіричної протимікробної терапії.</p> <p>Емпірична антибіотикотерапія може бути призначена пацієнтам з кількістю клітин CD4 на рівні 200–500 клітин/мм<sup>3</sup> при тяжкій діарейі, що погіршує якість життя або працездатність (СШ), пацієнтам з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (кількість клітин CD4 &lt;200 клітин/мм<sup>3</sup> або наявність супутніх СНІД-індикаторних захворювань) при клінічно тяжкій діарейі (≥6 випорожнень/добу або наявність крові у випорожненнях) та/або наявності супутньої лихоманки чи ознобу (АШ).</p> <p><i>Емпірична терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин протягом 5 днів (АШ).</li> </ul> <p>Терапію слід скоригувати за результатами діагностичного обстеження.</p> <p>Пацієнтам із стійкою діареєю (&gt;14 днів) за відсутності інших тяжких клінічних порушень можна не призначати антибіотикотерапію до підтвердження діагнозу.</p>	<p><i>Емпірична терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цефтріаксон в дозі 1 г, в/в, кожні 24 години (ВШ); або</li> <li>• Цефотаксим в дозі 1 г, в/в, кожні 8 годин (ВШ).</li> </ul>	<p>При діарейі пацієнти мають отримувати регідратацію п/о або в/в (за наявності показань) (АШ).</p> <p>Слід уникати застосування протидіарейних засобів при підозрі на запальну діарею, зокрема через наявність <i>Clostridium difficile</i> (ВШ).</p> <p>За відсутності відповіді на лікування через 3–4 дні слід розглянути проведення наступного культурального дослідження зразків калу для перевірки чутливості збудника до антибіотиків, також слід розглянути можливість використання інших методів для виявлення кишкових патогенних мікроорганізмів (наприклад, дослідження для визначення токсинів, молекулярні методи дослідження), встановлення альтернативного діагнозу, визначення резистентності до антибіотиків або виникнення взаємодії лікарських засобів.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
Кампілобактеріоз	<p><i>Захворювання низького ступеня тяжкості при кількості клітин <math>CD4 &gt; 200</math> клітин/мм<sup>3</sup></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Лікування можна не проводити, якщо симптоми минають протягом декількох днів (<b>СІІ</b>).</li> </ul> <p><i>Захворювання від низького до середнього ступеня тяжкості</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин протягом 7–10 днів (<b>ВІІ</b>); або</li> <li>Азитроміцин в дозі 500 мг, п/о, щоденно, протягом 5 днів (<b>ВІІ</b>).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Слід уникати застосування азитроміцину за наявності бактеріємії (<b>АІІ</b>).</p> <p><i>Бактеріємія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в) кожні 12 годин протягом <math>\geq 14</math> днів (за наявності чутливості) (<b>ВІІ</b>) + аміноглікозид (<b>ВІІ</b>).</li> </ul> <p><i>Рецидивуюча інфекція</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тривалість терапії може бути подовжено до 2–6 тижнів (<b>ВІІ</b>).</li> </ul>	<p><i>Захворювання від низького до середнього ступеня тяжкості (залежно від результатів перевірки чутливості збудника)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Левофлоксацин в дозі 750 мг (п/о або в/в) кожні 24 години (<b>ВІІ</b>); або</li> <li>Моксифлоксацин в дозі 400 мг (п/о або в/в) кожні 24 години (<b>ВІІ</b>).</li> <li>Для пацієнтів з бактеріємією: слід додати аміноглікозид до фторхінолонів (<b>ВІІ</b>).</li> </ul>	<p>Пероральна чи в/в регідратація за показаннями (<b>АІІ</b>).</p> <p>Слід уникати застосування протидіарейних лікарських засобів (<b>ВІІ</b>).</p> <p>За відсутності клінічної відповіді через 5–7 днів слід розглянути можливість проведення додаткового культурального дослідження випорожнень, встановлення альтернативного діагнозу або наявності стійкості до антибіотиків.</p> <p>За даними 2018 року, у США стійкість ізолятів <i>C. jejuni</i> до ципрофлоксацину становила 29%, до азитроміцину –2%; стійкість ізолятів <i>C. coli</i> до фторхінолону – 40,5%, до азитроміцину – 13,3%.</p> <p>Для запобігання виникненню резистентності до хінолону у пацієнтів з бактеріємією слід додавати аміноглікозид до фторхінолону.</p> <p>Ефективна АРТ може сприяти зниженню частоти захворюваності, тяжкості перебігу і рецидиву кампілобактеріозу.</p>
Інфекції, асоційовані з <i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фідаксоміцин в дозі 200 мг, п/о, 2 рази на добу, протягом 10 днів (<b>АІ</b>).</li> <li>Ванкоміцин в дозі 125 мг, п/о, 4 рази на добу, протягом 10 днів (<b>АІ</b>).</li> <li>Щодо загрозливих для життя випадків КДІ важкого ступеня див. текст та літературні джерела для отримання додаткової інформації.</li> </ul>	<p><i>Для КДІ помірного ступеня тяжкості</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Амбулаторне лікування в умовах обмеженої доступності фідаксоміцину або ванкоміцину: метронідазол в дозі 500 мг, п/о, 3 рази на добу протягом 10 днів (<b>СІІ</b>).</li> </ul>	<p><i>Рецидивуюча КДІ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Лікування таке саме, як і для пацієнтів без ВІІ-інфекції.</li> <li>Застосування безлотоксумабу (<b>СІІ</b>) або ТФМ (<b>СІІ</b>) може бути ефективним і безпечним для лікування рецидивуючої КДІ у людей з ВІІ. Для отримання додаткової інформації див. текст та літературні джерела.</li> </ul>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
Сальмонельоз	<p>Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти із сальмонельозом мають отримати лікування через високий ризик розвитку бактеріємії (вище у 20–100 разів) (АІІ) та смертельного наслідку (вище у 7 разів) порівняно до показників серед людей без ВІЛ-інфекції (АІІ).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в), через кожні 12 годин (АІІ).</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії при гастроентериті за відсутності бактеріємії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При кількості клітин CD4<math>\geq</math>200 клітин/мм<sup>3</sup>: 7–14 днів (ВІІ).</li> <li>• При кількості клітин CD4&lt;200 клітин/мм<sup>3</sup>: 2–6 тижнів (ВІІ).</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії при гастроентериті за наявності бактеріємії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При кількості клітин CD4<math>\geq</math>200 клітин/мм<sup>3</sup>: 14 днів (АІІ); триваліший термін терапії – при стійкій бактеріємії або виникненні ускладнень інфекції (наприклад, наявність метастатичних вогнищ інфікування) (ВІІ).</li> <li>• При кількості клітин CD4&lt;200 клітин/мм<sup>3</sup>: 2–6 тижнів (ВІІ).</li> </ul> <p><i>Вторинна профілактика</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При рецидивній бактеріємії (ВІІ).</li> <li>• При рецидивному гастроентериті (за наявності або відсутності бактеріємії) за кількості клітин CD4&lt;200 клітин/мм<sup>3</sup> та тяжкій діареї (ВІІ).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Левофлоксацин в дозі 750 мг, п/о або в/в, кожні 24 години (ВІІ); <i>або</i></li> <li>• Моксифлоксацин в дозі 400 мг, п/о або в/в, кожні 24 години (ВІІ); <i>або</i></li> <li>• TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о або в/в, кожні 12 годин (ВІІ); <i>або</i></li> <li>• Цефтріаксон в дозі 1 г, в/в, через кожні 24 години (ВІІ); <i>або</i></li> <li>• Цефотаксим в дозі 1 г, в/в, кожні 8 годин (ВІІ).</li> </ul>	<p>Пероральна чи в/в регідратація за показаннями (АІІ).</p> <p>Слід уникати застосування протидіарейних лікарських засобів (ВІІ).</p> <p>Роль довготривалої вторинної профілактики для пацієнтів із рецидивною бактеріємією не визначено. Спеціалістам слід враховувати переваги та ризики довготривалого застосування антибіотиків (ВІІ).</p> <p>Ефективна АРТ може сприяти зниженню частоти захворюваності, тяжкості перебігу і рецидиву сальмонельозу.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
Шигельоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ципрофлоксацин в дозі 500–750 мг п/о (або 400 мг в/в), кожні 12 годин (АШ).</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гастроентерит: 7–10 днів (АШ).</li> <li>• Бактеріємія: <math>\geq 14</math> днів (ВШ).</li> <li>• Рецидивна інфекція: до 6 тижнів (ВШ).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Загалом у світі та у США відзначено підвищення рівня резистентності шигел до фторхінолонів. Слід уникати лікування шигельозу із застосуванням фторхінолонів, якщо МІК ципрофлоксацину становить <math>\geq 0,12</math> мкг/мл, навіть при визначенні лабораторією ізоляту як чутливого. Багато штамів шигел, резистентних до фторхінолонів, мають стійкість до інших антибіотиків, які часто використовують. Таким чином, регулярно слід проводити тестування на антибіотикочувливість ізолятів шигел у людей з ВІЛ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Левофлоксацин в дозі 750 мг, п/о або в/в, кожні 24 години (ВШ); <i>або</i></li> <li>• Моксифлоксацин в дозі 400 мг, п/о або в/в, кожні 24 години (ВШ); <i>або</i></li> <li>• TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о або в/в, кожні 12 годин (за наявності чутливості) (ВШ); <i>або</i></li> <li>• Азитроміцин в дозі 500 мг, п/о, щоденно, протягом 5 днів (ВШ).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Призначення азитроміцину <b>не рекомендовано</b> за наявності бактеріємії, асоційованої із шигельозом (АШ).</p>	<p>Терапія показана для зменшення тривалості захворювання та зниження показників контагіозності (АШ).</p> <p>Через прогресуючу поширеність резистентності <i>Shigella spp.</i> до протимікробних препаратів та наявність незначної кількості даних щодо обмеження передачі інфекції завдяки антибіотикотерапії лікування можна не призначати ВІЛ-інфікованим пацієнтам з кількістю клітин CD4 &gt; 500 клітин/мм<sup>3</sup>, в яких діарея минає до отримання результатів культурального дослідження щодо підтвердження інфекції <i>Shigella</i> (СШ).</p> <p>Пероральна чи в/в регідратація за показаннями (АШ).</p> <p>Слід уникати застосування протидіарейних лікарських засобів (ВШ).</p> <p>За відсутності клінічної відповіді через 5–7 днів слід розглянути можливість проведення додаткового культурального дослідження випорожнень, встановлення альтернативного діагнозу або наявності стійкості до антибіотиків.</p> <p>Ефективна АРТ може знизити ризик рецидиву шигельозу.</p>
Бартонельоз	<p><i>При бактеріальному ангіоматозі, печінковій пурпурі, бактеріємії та остеомієліті</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксидциклін в дозі 100 мг, п/о або в/в, кожні 12 годин (АШ); <i>або</i></li> </ul>	<p><i>При бактеріальному ангіоматозі, печінковій пурпурі, бактеріємії, остеомієліті та інших тяжких захворюваннях</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Азитроміцин в дозі 500 мг/добу, п/о (ВШ); <i>або</i></li> </ul>	<p>При використанні рифампіну існує ризик виникнення значної взаємодії лікарських засобів, зокрема з АРВП (рекомендації щодо режиму дозування наведено у таблиці 4).</p>



ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Еритроміцин в дозі 500 мг, п/о або в/в, кожні 6 годин (АІ).</li> </ul> <p><i>При інфекціях з ураженням ЦНС</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доксициклін в дозі 100 мг +/- рифампін в дозі 300 мг, п/о або в/в, кожні 12 годин (АІІ).</li> </ul> <p><i>При підтвердженому ендокардиті, збудником якого є Bartonella</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доксициклін в дозі 100 мг, в/в + рифампін в дозі 300 мг, в/в або п/о, кожні 12 годин протягом шести тижнів, потім – доксициклін в дозі 100 мг, в/в або п/о, кожні 12 годин (ВІ).</li> </ul> <p><i>При інших тяжких захворюваннях</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доксициклін в дозі 100 мг, п/о або в/в + рифампін в дозі 300 мг, п/о або в/в, кожні 12 годин (ВІІ); або</li> <li>Еритроміцин в дозі 500 мг, п/о або в/в, через кожні 6 годин + рифампін в дозі 300 мг, п/о або в/в, через кожні 12 годин (ВІІІ).</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Щонайменше 3 місяці.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кларитроміцин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (ВІІІ).</li> </ul> <p><i>При підтвердженому ендокардиті, збудником якого є Bartonella</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доксициклін в дозі 100 мг, в/в, кожні 12 годин + гентаміцин в дозі 1 мг/кг, в/в, кожні 8 годин, протягом двох тижнів, потім – доксициклін в дозі 100 мг, в/в або п/о, кожні 12 годин (ВІ).</li> </ul>	<p>За наявності рецидиву після <math>\geq 3</math>-місячного курсу первинної терапії: призначення доксицикліну або макролідів на період, поки кількість клітин CD4 залишається на рівні <math>&lt; 200</math> клітин/мм<sup>3</sup> (АІІІ).</p>
Кандидоз шкіри та слизових оболонок	<p><b>Орофарингеальний кандидоз, перший епізод (тривалість терапії: 7–14 днів)</b> <i>Пероральна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу (АІ).</li> </ul> <p><b>Кандидоз стравоходу (тривалість терапії: 14–21 день)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 100 мг (до 400 мг),</li> </ul>	<p><b>Орофарингеальний кандидоз, перший епізод (тривалість терапії: 7–14 днів)</b> <i>Пероральна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол, розчин до перорального застосування, в дозі 200 мг, п/о, щоденно (ВІ); або</li> <li>Посаконазол, суспензія для перорального застосування, в дозі</li> </ul>	<p>Постійне або тривале застосування препаратів групи азолів може призвести до розвитку резистентності.</p> <p>При застосуванні ехінокандинів спостерігають вищі показники виникнення рецидивів езофагеального кандидозу, ніж при використанні флуконазолу.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>п/о або в/в, щоденно (AI); або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол, розчин для перорального застосування, в дозі 200 мг, п/о, щоденно (AI).</li> </ul> <p><b>Неускладнений вагінальний кандидоз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 150 мг, п/о, одноразово (AII); або</li> <li>Препарати групи азолів для місцевого застосування (клотримазол, бутконазол, міконазол, тіоконазол або терконазол), 3–7 днів (AII).</li> </ul> <p><b>При тяжкому або рецидивуючому вагінальному кандидозі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 100–200 мг, п/о, щоденно, протягом <math>\geq 7</math> днів (AII); або</li> <li>Противірибкові препарати для місцевого застосування, протягом <math>\geq 7</math> днів (AII).</li> </ul>	<p>400 мг, п/о, двічі на добу протягом одного дня, далі – 400 мг/добу (VI).</p> <p><b>Місцева терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Клотримазол, пастилки, в дозі 10 мг, п/о, 5 разів на добу (VI); або</li> <li>Міконазол, мукоадгезивні захисні таблетки, в дозі 50 мг: аплікація на поверхні слизової оболонки біля іклової ямки один раз на добу (не слід ковтати, жувати або подрібнювати таблетки) (VI); або</li> <li>Ністатин, суспензія, в дозі 4–6 мл, чотири рази на добу або 1–2 пастилки, 4–5 разів на добу (VII).</li> </ul> <p><b>Кандидоз стравоходу (тривалість терапії: 14–21 день)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вориконазол в дозі 200 мг, п/о або в/в, два рази на добу (VI); або</li> <li>Посаконазол в дозі 400 мг, п/о, два рази на добу (VII); або</li> <li>Каспофунгін в дозі 50 мг, в/в, щоденно (VI); або</li> <li>Мікафунгін в дозі 150 мг, в/в, щоденно (VI); або</li> <li>Анідулафунгін в дозі 100 мг, в/в одноразово, потім – в дозі 50 мг, в/в, щоденно (VI); або</li> <li>Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,6 мг/кг маси тіла, в/в, щоденно (VI); або</li> <li>Ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 3–4 мг/кг маси тіла, в/в, щоденно (VIII).</li> </ul>	<p>Призначення постійної супресивної терапії зазвичай не рекомендовано, за винятком випадків частих або тяжких рецидивів (VIII).</p> <p><b>За необхідності призначення супресивної терапії</b></p> <p><b>Орофарингеальний кандидоз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу або три рази на тиждень (VI); або</li> <li>Ітраконазол, розчин для перорального застосування, в дозі 200 мг, п/о, щоденно (CI).</li> </ul> <p><b>Кандидоз стравоходу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 100–200 мг, щоденно (VI); або</li> <li>Посаконазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу (VII).</li> </ul> <p><b>Вагінальний кандидоз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 150 мг, п/о, один раз на тиждень (CII).</li> </ul>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
		<p><b>Неускладнений вагінальний кандидоз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол, розчин для п/о застосування, в дозі 200 мг, п/о, 3–7 днів (ВІІ).</li> </ul>	
<p>Хвороба Шагаса (американський трипаносомоз)</p>	<p><i>Лікування хвороби Шагаса (активне захворювання або реактивація інфекції)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бензнідазол в дозі 5–8 мг/кг/добу, п/о, з розподілом на два прийоми, протягом 60 днів (ВІІІ) (комерційно доступний за посиланням: <a href="http://www.benznidazoletablets.com/en">http://www.benznidazoletablets.com/en</a>); більшість експертів рекомендують максимальну дозу 300 мг/добу; або</li> <li>Ніфуртимокс (Lampit®) в дозі 8–10 мг/кг/добу, п/о, з розподілом на три прийоми, протягом 60 днів (ВІІІ) (комерційно доступний через роздрібну торгівлю).</li> </ul>		<p>Лікування є ефективним для зниження рівня паразитемії і профілактики виникнення клінічних симптомів або уповільнення прогресування захворювання. Однак ці препарати мають обмежену ефективність у досягненні паразитологічного лікування.</p> <p>Призначення лікування не рекомендовано для пацієнтів з тяжкою кардіоміопатією.</p> <p>Тривалість терапії не вивчали у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.</p> <p>В усіх людей з ВІЛ, які проходять лікування хвороби Шагаса, рекомендовано розпочати або оптимізувати АРТ після стабілізації клінічних показників (АІІІ).</p>
<p>Кокцидіодомікоз</p>	<p><i>Легенева інфекція легкого та помірного ступеня тяжкості (вогнищева пневмонія)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в дозі 400 мг, п/о, один раз на добу (АІІ); або</li> <li>Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, тричі на добу протягом трьох днів, потім – двічі на добу (АІІ).</li> <li>Тривалість терапії: клінічна відповідь через 3–6 місяців, кількість клітин CD4 <math>\geq 250</math> клітин/мм<sup>3</sup> та досягнення вірусологічної супресії на фоні АРТ (АІІ).</li> </ul>	<p><i>Легенева інфекція легкого та помірного ступеня тяжкості (вогнищева пневмонія) (за відсутності відповіді на флуконазол або ітраконазол)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Посаконазол (таблетки пролонгованої дії) в дозі 300 мг, п/о, двічі на добу протягом першого дня, потім – 300 мг/добу (ВІІІ); або</li> <li>Вориконазол в дозі 400 мг двічі на добу протягом першого дня, потім – в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу (ВІІІ).</li> </ul>	<p>В окремих пацієнтів, хворих на менінгіт, можливим є розвиток гідроцефалії, в таких випадках необхідне шунтування СМР на додаток до протигрибкової терапії.</p> <p>Виникнення рецидиву спостерігають у 80% пацієнтів після відміни препаратів групи триазолів, отже, супресивну терапію слід продовжувати протягом усього життя (АІІ).</p> <p><i>Див.</i> таблицю 4 щодо взаємодії з протигрибковими препаратами.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><i>Тяжке легеневе або позалегеневе захворювання без ураження оболонок головного мозку (дифузна пневмонія або тяжке дисеміноване позалегеневе захворювання)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Амфотерицин В ліпідний комплекс у дозі 3–5 мг/кг, в/в, щоденно (<b>АШ</b>); <i>або</i></li> <li>• Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно (<b>АП</b>).</li> <li>• Тривалість терапії: до досягнення клінічного покращення з подальшим переведенням пацієнта на препарати групи азолів (<b>ВШ</b>). Терапія має тривати принаймні 12 місяців, зазвичай – набагато довше; її слід продовжити у пацієнтів з вірусемією ВІЛ або кількістю клітин CD4 &lt; 250 клітин/мм<sup>3</sup> (<b>ВШ</b>).</li> </ul> <p><i>Менінгіт</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол в дозі 400–800 мг, в/в або п/о, щоденно (<b>АП</b>).</li> <li>• Тривалість терапії: протягом усього життя.</li> </ul>	<p><i>Тяжке легеневе або позалегеневе захворювання без ураження оболонок головного мозку (дифузна пневмонія або тяжке дисеміноване позалегеневе захворювання)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Окремі спеціалісти рекомендують комбіноване призначення амфотерицину В і препаратів групи триазолів (флуконазолу або ітраконазолу в дозі 400 мг/добу; при ураженні кісток ітраконазолу слід надавати перевагу) із продовженням лікування триазолами після відміни амфотерицину В (<b>СШ</b>).</li> </ul> <p><i>Менінгіт</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, 2–3 рази на добу (<b>ВШ</b>); <i>або</i></li> <li>• Вориконазол в дозі 200–400 мг, п/о, двічі на добу, (<b>ВШ</b>); <i>або</i></li> <li>• Посаконазол (таблетки пролонгованої дії) в дозі 300 мг, п/о, два рази на добу, далі – в дозі 300 мг/добу, п/о (<b>СШ</b>); <i>або</i></li> <li>• Ізавуконазол в дозі 372 мг кожні 8 годин протягом шістьох прийомів, потім – в дозі 372 мг щоденно (<b>СШ</b>).</li> <li>• Амфотерицин В, інтратекально (<b>АШ</b>), при неефективності протигрибкових препаратів групи триазолів.</li> </ul>	<p>Ітраконазол, посаконазол і вориконазол можуть мати значущі взаємодії з певними АРВП. Ці взаємодії є складними і можуть бути двонаправленими. Рекомендації з коригування дози <i>див.</i> у таблиці взаємодії лікарських засобів</p> <p>Настанови із застосування антиретровірусних препаратів у дорослих і підлітків з ВІЛ.</p> <p>Може знадобитись проведення терапевтичного моніторингу та коригування дози для забезпечення ефективності препарату групи триазолів і АРВП, а також зниження токсичності, пов'язаної із концентрацією.</p> <p>Інтратекальний амфотерицин В слід призначати тільки після консультації з фахівцем, а його введення має проводити досвідчений працівник.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
<p>Бактеріальні респіраторні захворювання (з акцентом на пневмонію)</p>	<p>У пацієнтів з клінічними та рентгенологічними ознаками бактеріальної пневмонії якнайшвидше слід розпочинати емпіричну протимікробну терапію. Рекомендації щодо емпіричної терапії наведено нижче. Схему лікування слід модифікувати після отримання результатів мікробіологічних досліджень (ВІІІ). Також слід враховувати ризик наявності легеневих ОІ (наприклад, ПП, ТБ), які можуть вплинути на емпіричну терапію.</p>		<p>Для більшості пацієнтів тривалість терапії становить 7–10 днів.</p> <p>Показанням для відміни терапії є відсутність лихоманки протягом 48–72 годин та клінічно стабільний стан.</p> <p>Пацієнти з тяжкою бактеріальною пневмонією або бактеріемією часто потребують більшої тривалості лікування, особливо за наявності <i>S. pneumoniae</i> або ускладненої <i>S. aureus</i> пневмонії.</p> <p>Фторхінолони слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з підозрою на ТБ, які одночасно не отримують стандартну АМБТ за чотирикомпонентною схемою (ВІІІ).</p> <p>Призначення макролідів для емпіричної монотерапії зазвичай не рекомендовано через підвищення резистентності пневмококів (до 30%) (ВІІІ).</p> <p>Пацієнти, які отримують макроліди для профілактики МАС-захворювання, можуть набути резистентність через постійне їх застосування.</p> <p>Переведення пацієнтів з антибіотиків для в/в введення на антибіотики для п/о застосування можливе після клінічного покращення та можливості прийому пацієнтом лікарських засобів для п/о застосування (ВІІІ).</p>
	<p><i>Емпірична амбулаторна терапія (із застосуванням лікарських засобів п/о)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бета-лактамі антибіотики + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин (АІ): <ul style="list-style-type: none"> <li>– рекомендовані бета-лактамі антибіотики: амоксицилін у високих дозах або амоксицилін/клавуланат;</li> <li>– альтернативні бета-лактамі антибіотики: цефподоксим або цефуроксим.</li> </ul> </li> <li>левофлоксацин в дозі 750 мг/добу (АІ) або моксифлоксацин в дозі 400 мг/добу (АІ), зокрема для пацієнтів з алергією на пеніцилін.</li> </ul> <p><i>Емпірична терапія в умовах стаціонару, але не у відділенні інтенсивної терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) (АІ): <ul style="list-style-type: none"> <li>– рекомендовані бета-лактамі антибіотики: цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам.</li> </ul> </li> </ul>	<p><i>Емпірична амбулаторна терапія (із застосуванням лікарських засобів п/о)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бета-лактамі антибіотики + доксициклін (ВІІІ): <ul style="list-style-type: none"> <li>– рекомендовані бета-лактамі антибіотики: амоксицилін у високих дозах або амоксицилін/клавуланат;</li> <li>– альтернативні бета-лактамі антибіотики: цефподоксим або цефуроксим.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Емпірична терапія в умовах стаціонару, але не у відділенні інтенсивної терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бета-лактамі антибіотики для в/в застосування + доксициклін (ВІІІ).</li> </ul> <p><i>Емпірична терапія у відділенні інтенсивної терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Азтреонам (в/в) + левофлоксацин (в/в) в дозі 750 мг/добу або моксифлоксацин (в/в) в дозі 400 мг/добу (ВІІІ).</li> </ul> <p><i>Емпірична терапія для пацієнтів із ризиком пневмонії, збудником якої є синьогнійна паличка</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Антипневмококові бета-лактамі</li> </ul>	

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• левофлоксацин в дозі 750 мг, в/в, один раз на добу (AI) або моксифлоксацин в дозі 400 мг, в/в, один раз на добу (AI), зокрема для пацієнтів з алергією на пеніцилін.</li> </ul> <p><i>Емпірична терапія у відділенні інтенсивної терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + азитроміцин, в/в (AI); або</li> <li>• Бета-лактамі антибіотики для в/в введення + левофлоксацин в дозі 750 мг, в/в, один раз на добу або моксифлоксацин в дозі 400 мг, в/в, один раз на добу (AI): <ul style="list-style-type: none"> <li>– рекомендовані бета-лактамі антибіотики: цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Емпірична терапія для пацієнтів із ризиком пневмонії, збудником якої є синьогнійна паличка</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антипневмококові бета-лактамі антибіотики (в/в), активні щодо синьогнійної палички, + ципрофлоксацин (в дозі 400 мг, в/в, з інтервалом 8–12 годин) або левофлоксацин (в дозі 750 мг/добу, в/в) (AI): <ul style="list-style-type: none"> <li>– рекомендовані бета-лактамі антибіотики: піперацилін-тазобактам, цефепім, імipенем або меропенем.</li> </ul> </li> </ul>	<p>антибіотики (в/в), активні щодо синьогнійної палички, + аміноглікозид (в/в) + азитроміцин (в/в) (BII); або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антипневмококові бета-лактамі антибіотики (в/в), активні щодо синьогнійної палички, + аміноглікозид (в/в) + левофлоксацин в дозі 750 мг/добу, в/в або моксифлоксацин в дозі 400 мг/добу, в/в (BII).</li> </ul> <p>У пацієнтів з алергією на пеніцилін рекомендовано замінити бета-лактамі антибіотики на азтреонам (BII).</p>	<p>Призначення хіміопрофілактики із застосуванням антибіотиків зазвичай не рекомендовано через ризик розвитку резистентності до лікарських засобів та токсичного впливу препаратів (AI).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><i>Емпірична терапія для пацієнтів з ризиком пневмонії, збудником якої є метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ванкоміцин (в/в) або лінезолід (в/в або п/о) слід додати до базової схеми (АІІ).</li> <li>• Хоча така схема не рекомендована для стандартного застосування, за наявності тяжкої некротизуючої пневмонії можливе додавання кліндаміцину або ванкоміцину (але не лінезоліду) для мінімізації продукування бактеріальних токсинів (СІІ).</li> </ul>		
Криптококоз	<p><b>Криптококовий менінгіт</b> <i>Індукційна терапія (2 тижні, із подальшою консолідуючою терапією)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (АІ); <i>або</i></li> <li>• Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щодня + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (АІ) (в умовах обмежених ресурсів і за відсутності ризику дисфункції нирок).</li> <li>• За відсутності клінічного покращення або при нестабільних показниках, слід продовжувати індукційну терапію до отримання</li> </ul>	<p><b>Криптококовий менінгіт</b> <i>Індукційна терапія (2 тижні, із подальшою консолідуючою терапією)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Амфотерицину В ліпідний комплекс в дозі 5 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (ВІІ); <i>або</i></li> <li>• Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно + флуконазол в дозі 800–1200 мг, п/о або в/в, щоденно (ВІІІ); <i>або</i></li> <li>• Флуконазол в дозі 1200 мг, п/о або в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (ВІІ); <i>або</i></li> <li>• Флуконазол в дозі 800 мг, п/о або в/в, щоденно + флуцитозин в дозі</li> </ul>	<p>Додавання флуцитозину до амфотерицину В асоціюється із швидшим отриманням культурального підтвердження відсутності збудника у СМР і зниженням ризику подальшого рецидиву.</p> <p>При проведенні люмбальної пункції слід завжди визначати ВЧТ. Проведення повторних люмбальних пункцій є дуже важливими для ефективного лікування симптоматичного підвищення ВЧТ.</p> <p>Застосування кортикостероїдів і манітолу неефективне для зниження ВЧТ і <b>не рекомендоване (АІІІ)</b>.</p> <p>Деякі фахівці рекомендують призначення короткого курсу кортикостероїдів у низьких дозах для лікування тяжких симптомів СВІС (СІІІ).</p>



ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>негативного результату культурального дослідження зразків СМР (<b>ВІІІ</b>).</p> <p><i>Консолідуюча терапія (принаймні 8 тижнів (AI), із подальшою підтримувальною терапією)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол в дозі 800 мг, п/о, один раз на добу (<b>AI</b>).</li> <li>• У клінічно стабільних пацієнтів з негативним результатом культурального дослідження зразків СМР можливе зниження дози до 400 мг, п/о, один раз на добу (<b>AIІ</b>).</li> <li>• Якщо результат культурального дослідження зразків СМР залишається позитивним (але пацієнт клінічно стабільний) після двох тижнів індукційної терапії, слід збільшити дозу флуконазолу до 1200 мг і провести люмбальну пункцію через 2 тижні (<b>ВІІІ</b>); тривалість консолідуючої терапії має становити 8 тижнів з моменту отримання негативного результату культурального дослідження зразків СМР (<b>AI</b>).</li> </ul> <p><i>Підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол в дозі 200 мг, п/о, протягом принаймні одного року з початку протигрибкової терапії (<b>AI</b>).</li> </ul>	<p>25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу (<b>ВІІІ</b>); <i>або</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно + флуконазол в дозі 800–1200 мг, п/о або в/в, щоденно (<b>VI</b>); <i>або</i></li> <li>• Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно, монотерапія (<b>VI</b>); <i>або</i></li> <li>• Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,7–1,0 мг/кг, в/в, щоденно, монотерапія (<b>VI</b>); <i>або</i></li> <li>• Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–4 мг/кг, в/в, щоденно + флуцитозин в дозі 25 мг/кг, п/о, чотири рази на добу протягом одного тижня, потім – флуконазол в дозі 1200 мг, п/о, один раз на добу (<b>ВІІІ</b>); <i>або</i></li> <li>• Флуконазол в дозі 1200 мг, п/о або в/в, щоденно, монотерапія (<b>CI</b>).</li> </ul> <p><i>Консолідуюча терапія (принаймні 8 тижнів (AI), із подальшою підтримувальною терапією)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо результат культурального дослідження зразків СМР залишається позитивним після двох тижнів індукційної терапії, але пацієнт клінічно стабільний і не потребує госпіталізації, слід продовжувати прийом флуцитозину та флуконазолу в дозі 1200 мг/добу</li> </ul>	

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><b>Позалегеновий криптококоз без ураження ЦНС, дифузного легеневого захворювання або за відсутності симптомів при ізольованій криптококовій антигенемії (титр ІХА сироватки крові <math>\geq 1:640</math>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Таке ж, як і при ураженні ЦНС (VIII).</li> </ul> <p><b>Захворювання з легеневиими інфільтратами без ураження ЦНС або за відсутності симптомів при ізольованій криптококовій антигенемії (титр ІХА сироватки крові <math>\leq 1:320</math>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол в дозі 400–800 мг, п/о, щоденно, протягом 10 тижнів, далі – флуконазол в дозі 200 мг, щоденно, протягом 6 місяців (VIII).</li> </ul>	<p>протягом додаткових двох тижнів, перш ніж почати консолідовану терапію із застосуванням одного препарату.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, два рази на добу протягом 8 тижнів, але він менш ефективний, ніж флуконазол (CI).</li> </ul> <p><i>Підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутні рекомендації щодо альтернативної терапії.</li> </ul>	
Криптоспоридіоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інтенсивна пероральна та/або внутрішньовенна регідрація і відновлення балансу електролітів (AIII).</li> <li>• Симптоматичне лікування діареї із застосуванням протидіарейних засобів (AIII).</li> <li>• Призначення або оптимізація АРТ для відновлення імунної системи та підвищення кількості клітин CD4 до рівня <math>&gt;100</math> клітин/мм<sup>3</sup> (AII).</li> </ul>	<p>Жодна терапія не є ефективною окремо, без АРТ. Можна спробувати призначити наступні препарати у комбінації з АРТ, регідрацією та симптоматичним лікуванням:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нітазоксанід в дозі 500–1000 мг, п/о, двічі на добу, протягом 14 днів (CIII); <i>або</i></li> <li>• Паромоміцин в дозі 500 мг, п/о, чотири рази на добу, протягом 14–21 дня (CIII).</li> </ul>	<p>Настоянка опію може бути більш ефективною, ніж лоперамід у лікуванні діареї (CIII).</p> <p>Оскільки діарея може призводити до дефіциту лактази, пацієнтам не слід споживати молочні продукти (CIII).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
ЦМВ-інфекція	<p><b>Індукційна терапія ЦМВ-асоційованого ретиніту (після постійної підтримувальної терапії)</b>  <i>При ураженнях, що безпосередньо загрожують зору (в межах 1500 мікрон від центральної ямки сітківки ока)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом 14–21 дня (<b>АІ</b>) (деякі фахівці рекомендують спочатку застосування в/в ганцикловіру з переходом на п/о валганцикловір за наявності клінічної відповіді); з або без</li> <li>Ін'єкції ганцикловіру (2 мг) або фоскарнету (2,4 мг) у склоподібне тіло (для швидкого досягнення внутрішньоочної концентрації), щотижня до досягнення деактивації ураження (<b>АІІ</b>); <i>плюс</i></li> </ul> <p><i>При периферичних ураженнях сітківки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин протягом 14–21 дня; надалі – 900 мг, п/о, щоденно (<b>АІ</b>).</li> </ul> <p><b>Підтримувальна терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, щоденно (<b>АІ</b>) протягом 3–6 місяців до відновлення імунітету за допомогою АРТ.</li> </ul>	<p><b>Індукційна терапія ЦМВ-асоційованого ретиніту (після постійної підтримувальної терапії)</b>  <i>При ураженнях, що безпосередньо загрожують зору (в межах 1500 мікрон від центральної ямки сітківки ока)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ін'єкції ганцикловіру у склоподібне тіло (інтравітреально), як зазначено у рекомендованій схемі, <i>плюс один з наступних варіантів</i></li> <li>Фоскарнет в дозі 60 мг/кг, в/в, кожні 8 годин або в дозі 90 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом 14–21 дня (<b>ВІ</b>); або</li> <li>Цидофовір в дозі 5 мг/кг/тиждень, в/в, протягом двох тижнів; із гідратацією сольовим розчином до та після введення пробенециду в дозі 2 г, п/о, за 3 години до введення цидофовіру, та в дозі 1 г, п/о, через 2 години та через 8 годин після введення цидофовіру (загальна доза пробенециду – 4 г) (<b>СІ</b>).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Цієї схеми слід уникати при лікуванні пацієнтів з алергією на сульфаніламідні через виникнення перехресної гіперчутливості з пробенецидом.</p> <p><b>Постійна підтримувальна терапія (протягом 3–6 місяців до відновлення імунітету за допомогою АРТ)</b></p>	<p>При виборі терапії ЦМВ-ретиніту слід враховувати індивідуальну переносимість анти-ЦМВ препаратів системного застосування, анамнез попереднього прийому анти-ЦМВ препаратів і локалізацію ураження (<b>АІІ</b>).</p> <p>Враховуючи очевидні переваги системної терапії щодо запобігання ураження контралатерального (другого) ока, зниження ризику/частоти виникнення вісцерального ЦМВ-захворювання та покращення показників виживаності, лікування має включати призначення системної терапії, за можливості.</p> <p>Внутрішньочний імплантат ганцикловіру, який є ефективним для лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту, більше не доступний.</p> <p>Рекомендоване проведення планового (тобто кожні 3 місяці) офтальмологічного обстеження після припинення тривалої підтримувальної терапії для раннього виявлення рецидиву або увеїту при імунному відновленні, а далі – періодично після стійкого відновлення імунітету (<b>АІІ</b>).</p> <p>Можливий розвиток увеїту при відновленні імунної системи.</p> <p><b>Лікування увеїту</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Введення кортикостероїдів навколо ока чи інтравітреально або</li> </ul>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><b>ЦМВ-асоційований езофагіт або коліт</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин; можливе переведення на валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин, якщо пацієнт здатний переносити п/о терапію (ВІ).</li> <li>Валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин (можна розглядати для початкової терапії при легкій формі захворювання) (АІ).</li> <li>Тривалість: 21–42 дні або до зникнення ознак і симптомів (СІІ).</li> <li>Зазвичай підтримувальна терапія не потрібна, доцільність її проведення слід розглянути у разі виникнення рецидиву (ВІІ).</li> </ul> <p><b>Документально підтверджений ЦМВ-асоційований пневмоніт</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Досвід лікування ЦМВ-асоційованого пневмоніту у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією є обмеженим. Доцільним є в/в введення ганцикловіру або фоскарнету (режим дозування такий самий, як при ЦМВ-асоційованому ретиніті) (СІІІ).</li> <li>Оптимальну тривалість терапії і можливість застосування валганцикловіру п/о не визначено.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фоскарнет в дозі 90–120 мг/кг, в/в, один раз на добу (АІ); або</li> <li>Цидофовір в дозі 5 мг/кг, в/в, через тиждень, із гідратацією сольовим розчином та пробенецидом, як зазначено вище (ВІ).</li> </ul> <p><b>ЦМВ-асоційований езофагіт або коліт</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фоскарнет в дозі 60 мг/кг, в/в, кожні 8 годин або 90 мг/кг, в/в, кожні 12 годин (ВІІІ) у разі виникнення токсичного впливу при використанні ганцикловіру, що обмежує можливості терапії, чи за наявності резистентності до ганцикловіру; або</li> <li>Можливе застосування п/о валганцикловіру за відсутності симптомів, що перешкоджають пероральному прийому (ВІІІ).</li> <li>Тривалість: 21–42 дні або до зникнення ознак і симптомів (СІІ).</li> <li>При легкій формі захворювання, за можливості негайного початку АРТ, можна розглянути припинення ЦМВ-терапії (СІІІ).</li> </ul>	<p>призначення короткого курсу кортикостероїдів для системного застосування (ВІІІ).</p> <p>Первинна терапія у пацієнтів із ЦМВ-асоційованим ретинітом, езофагітом, колітом і пневмонітом має включати ініціацію або оптимізацію АРТ (ВІІІ).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><b>ЦМВ-асоційоване неврологічне захворювання</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Лікування слід розпочинати якнайшвидше.</li> <li>Ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин + фоскарнет в дозі 90 мг/кг, в/в, кожні 12 годин або в дозі 60 мг/кг, в/в, кожні 8 годин для стабілізації захворювання та посилення відповіді на лікування; слід продовжувати до симптоматичного покращення та зникнення неврологічних симптомів (СШ).</li> <li>Оптимальну тривалість терапії і можливість застосування валганцикловіру п/о не визначено.</li> </ul>		
Вірусний гепатит В	<p>Для всіх людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, включаючи вагітних жінок, незалежно від кількості клітин CD4 та рівня ДНК ВГВ (АШ).</p> <p>Слід обирати терапію, яка включатиме препарати, активні як проти ВІЛ, так і проти ВГВ-інфекції (АШ).</p> <p><i>CrCl</i> ≥ 60 мл/хв</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TDF в дозі 300 мг плюс (FTC в дозі 200 мг чи ЗТС в дозі 300 мг) або TAF в дозі 10 чи 25 мг плюс FTC в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу (АШ).</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> TAF у дозі 10 мг застосовують у бустованих/підсилених АРВП, він міститься</p>	<p>Для людей, які не отримують АРТ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Терапія ВГВ показана всім, хто відповідає критеріям лікування згідно з рекомендаціями AASLD 2018 року щодо гепатиту В.</li> <li>Пегінтерферон-альфа-2а в дозі 180 мкг, п/ш, один раз на тиждень, протягом 48 тижнів (СШ); або</li> <li>Пегінтерферон-альфа-2b в дозі 1,5 мкг/кг, п/ш, один раз на тиждень, протягом 48 тижнів (СШ).</li> </ul>	<p>Адефовір, емтрицитабін, ентекавір, ламівудин, телбівудин або тенофовір не слід використовувати для лікування інфекції ВГВ за відсутності повністю супресивного режиму АРТ (АШ).</p> <p>Слід уникати тривалого застосування ЗТС або FTC як єдиного активного препарату проти ВГВ через високий ризик виникнення резистентності (АІ).</p> <p>Пацієнти з підозрюваною або доведеною резистентністю до ламівудину мають ризик виникнення перехресної резистентності до емтрицитабіну або телбівудину, а також</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>у комбінованих препаратах з фіксованим дозуванням EVG/COBI/TAF/FTC і DRV/COBI/TAF/FTC; коли TAF використовують з іншими АРВП, його дозування становить 25 мг.</p> <p><i>CrCl 30–59 мл/хв</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAF в дозі 10 або 25 мг плюс FTC в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу (<b>АІ</b>).</li> </ul> <p><i>CrCl &lt; 30 мл/хв, без гемодіалізу</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ентекавір для п/о застосування (замість TDF або TAF); або</li> <li>• АРТ з нирково-коригованою дозою TDF і FTC (<b>ВІІ</b>) може застосовуватися, коли відновлення функції нирок малоімовірне.</li> </ul> <p><i>Проводиться гемодіаліз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Можна використовувати TDF або TAF плюс FTC або ЗТС. Рекомендації щодо дозування наведено у таблиці 6. TAF і FTC не потребують коригування дози у людей, які отримують гемодіаліз.</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ мають отримувати терапію необмежений час, тобто протягом усього життя (<b>ВІІ</b>).</li> </ul>		<p>часткової резистентності до ентекавіру. Ці препарати не слід використовувати у людей з підтвердженою резистентністю до ламівудину (<b>АІ</b>). За наявності підозри або підтвердження резистентності до ламівудину до схеми АРТ слід додати TDF або TAF (<b>ВІІ</b>).</p> <p>При зміні схеми АРТ дуже важливо продовжувати застосування лікарських засобів, активних проти ВГВ (<b>АІІ</b>).</p> <p>Якщо після припинення терапії ВГВ виникає загострення захворювання печінки, терапію ВГВ слід поновити, оскільки вона потенційно може врятувати життя (<b>АІІ</b>).</p> <p>Оскільки під час лікування гепатиту С з використанням ПППД за відсутності терапії гепатиту В може виникнути реактивація ВГВ, усі люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які проходять лікування ВГС-інфекції, мають отримувати АРТ, активну проти ВГВ, під час початку лікування ВГС-інфекції (<b>АІІ</b>).</p> <p>При проведенні імуносупресивної терапії може відбутися реактивація ВГВ. Для людей з позитивним результатом на HBsAg слід призначити лікування ВГВ-інфекції (<b>АІІ</b>).</p>
Вірусний гепатит С	<i>Для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, без цирозу печінки (з будь-яким генотипом або без</i>	<i>Для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з компенсованим цирозом печінки</i>	Спрощений підхід до лікування ВГС можна застосовувати у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з будь-яким

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><b>визначення генотипу до лікування)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (АІ); або</li> <li>Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів (АІ).</li> </ul> <p>Критерії/ознаки виключення можливості отримання спрощеної терапії ВГС для людей з ВІЛ наведено у вставці 1 розділу «Вірусний гепатит С».</p> <p><b>Для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з компенсованим цирозом печінки (рекомендації на основі визначення генотипів ВГС)</b></p> <p><i>Генотипи 1, 2, 4–6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (АІІІ); або</li> <li>Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів (АІ).</li> </ul>	<p><b>(рекомендації на основі визначення генотипів ВГС)</b></p> <p><i>Генотипи 1, 2, 4–6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 12 тижнів (СІ).</li> </ul> <p><i>Генотип 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 12 тижнів (СІ); або</li> <li>Комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу з рибавірином або без нього протягом 12 тижнів, до отримання результатів тестування NS5A для виявлення резистентності і заміни схеми (СІ).</li> </ul>	<p>генотипом ВГС і без цирозу печінки. Цей підхід включає надання стандартизованого лікування, без проведення попереднього тестування чи особистого спостереження, з обмеженим моніторингом для підтвердження СВВ.</p> <p><i>Див.</i> у розділі «Вірусний гепатит С» таблицю взаємодії між препаратами для лікування ВГС та АРВП.</p> <p>Не слід відмовлятися від лікування ВГС лише через відсутність прихильності до АРТ або наявність нелікованої ВІЛ-інфекції (ВІІ).</p> <p>Слід документально засвідчити СВВ (рівень РНК ВГС нижчий за межі кількісного визначення) принаймні через 12 тижнів після завершення терапії (АІ). Пацієнти без цирозу печінки, які досягають СВВ, не потребують постійного моніторингу захворювання печінки.</p> <p>Рекомендації щодо лікування після невдачі застосування ПППД не визначено. Клініцисти можуть звернутись до відповідного розділу настанови AASLD/IDSA з лікування ВГС.</p>



ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><i>Генотип 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінація глекапревір/ пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (АІІ).</li> </ul> <p><i>Для лікування гострої інфекції ВГС</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінація глекапревір/ пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів (АІ); або</li> <li>Комбінація софосбувір/ велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів (АІ).</li> </ul>		
Захворювання, збудником якого є вірус простого герпесу	<p><b>Ураження губ (тривалість: 5–10 днів)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валацикловір в дозі 1 г, п/о, двічі на добу (АІІ); або</li> <li>Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІІ); або</li> <li>Ацикловір в дозі 400 мг, п/о, тричі на добу (АІІ).</li> </ul> <p><b>Початкові генітальні ураження або рецидивний генітальний герпес (тривалість: 5–14 днів)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Валацикловір в дозі 1 г, п/о, двічі на добу (АІ); або</li> <li>Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІ); або</li> <li>Ацикловір в дозі 400 мг, п/о, тричі на добу (АІ).</li> </ul>	<p><b>При інфекціях шкіри та слизових оболонок, збудником яких є резистентний до ацикловіру штам ВПГ</b></p> <p><i>Рекомендована схема</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фоскарнет в дозі 80–120 мг/кг/добу, в/в, з розподілом на 2–3 введення, до отримання клінічної відповіді (АІ).</li> </ul> <p><i>Альтернативна схема (тривалість терапії 21–28 днів або довше, з урахуванням клінічної відповіді) (СІІ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Цидофовір в дозі 5 мг/кг, в/в, один раз на тиждень; або</li> <li>Трифлуридин 1%, місцево, три рази на добу; або</li> <li>Цидофовір 1% гель, місцево, один раз на добу; або</li> </ul>	<p>Пацієнтам з ВПГ-асоційованими інфекціями можна призначати епізодичну терапію при симптоматичних ураженнях або щоденну супресивну терапію для попередження рецидивів.</p> <p>Для місцевого застосування можна приготувати екстемпоральний лікарський засіб за індивідуальним рецептом, використовуючи офтальмологічний розчин трифлуридину і цидофовір або фоскарнет для в/в застосування.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><b>Тяжкі герпетичні інфекції шкіри та слизових оболонок (АІІ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• На початковому етапі: ацикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин (АІІ).</li> <li>• Після початку загоєння: переведення на п/о прийом препарату такою ж дозою. Лікування слід продовжувати до повного загоєння уражень.</li> </ul> <p><b>Постійна супресивна терапія</b>  <i>При тяжких рецидивах генітального герпесу (АІ) або необхідності мінімізувати частоту виникнення рецидивів (АІ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валацикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІ); або</li> <li>• Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІ); або</li> <li>• Ацикловір в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу (АІ).</li> <li>• Проведення щорічного перегляду потреби у постійній супресивній терапії.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Іміквімод 5% крем, місцево, три рази на тиждень; або</li> <li>• Фоскарнет 1%, місцево, п'ять разів на добу.</li> </ul>	
Гістоплазмоз	<p><b>Дисеміноване захворювання середнього або високого ступеня тяжкості</b>  <i>Індукційна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Два тижні або до клінічного покращення.</li> <li>• Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3 мг/кг, в/в, щоденно (АІ).</li> </ul> <p><i>Підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, тричі на добу, протягом трьох днів, потім –</li> </ul>	<p><b>Дисеміноване захворювання середнього або високого ступеня тяжкості</b>  <i>Індукційна терапія (принаймні 2 тижні або до клінічного покращення )</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 5 мг/кг, в/в, щоденно (АІІ).</li> </ul> <p><b>Дисеміноване захворювання низького ступеня тяжкості</b>  <i>Індукційна та підтримувальна терапія (альтернатива ітраконазолу)</i></p>	<p>Ітраконазол, посаконазол і вориконазол можуть мати значущі взаємодії з певними АРВП. Ці взаємодії є комплексними і можуть бути двонаправленими. Рекомендації щодо дозування <i>див.</i> у таблиці 4.</p> <p>Може знадобитись проведення терапевтичного лікарського моніторингу з коригуванням дозування для забезпечення ефективності протигрибкового лікарського засобу групи</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>двічі на добу, упродовж принаймні 12 місяців (АІ).</p> <p><b>Дисеміноване захворювання низького ступеня тяжкості</b> Індукційна та підтримувальна терапія</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, тричі на добу, протягом трьох днів, потім – двічі на добу, упродовж принаймні ≥12 місяців (АІ).</li> </ul> <p><b>Менінгіт</b> Індукційна терапія (4–6 тижнів)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 5 мг/кг, в/в, щоденно (АІІІ).</li> </ul> <p>Підтримувальна терапія</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі або тричі на добу, протягом принаймні 12 місяців або до отримання лабораторного підтвердження відсутності збудника у СМР (АІІІ).</li> </ul> <p><b>Постійна підтримувальна терапія</b> Для пацієнтів з тяжким дисемінованим захворюванням чи інфекційним ураженням ЦНС (АІІІ) після завершення курсу терапії тривалістю принаймні 12 місяців (АІІІ) або наявністю рецидиву після завершення належної попередньої терапії (ВІІІ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, щоденно (АІІІ).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Посаконазол, таблетки пролонгованої дії, в дозі 300 мг, п/о, два рази на добу протягом одного дня, потім – в дозі 300 мг/добу, п/о (ВІІІ).</li> <li>Вориконазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу протягом одного дня, потім – в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу (ВІІІ).</li> <li>Флуконазол в дозі 800 мг, п/о, щоденно (СІІ).</li> </ul> <p><b>Менінгіт</b> (дані рекомендації ґрунтуються на обмеженій кількості клінічних даних, отриманих у пацієнтів з непереносимістю ітраконазолу)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Посаконазол, таблетки пролонгованої дії, в дозі 300 мг, п/о, двічі на добу протягом одного дня, потім – в дозі 300 мг/добу, п/о (ВІІІ).</li> <li>Вориконазол в дозі 400 мг, п/о, два рази на добу протягом одного дня, потім – в дозі 200 мг, п/о, два рази на добу (ВІІІ).</li> <li>Флуконазол в дозі 800 мг/добу, п/о (СІІ).</li> </ul> <p><b>Постійна підтримувальна терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Посаконазол, таблетки пролонгованої дії, в дозі 300 мг, п/о, один раз на добу (ВІІІ).</li> <li>Вориконазол в дозі 200 мг, п/о, два рази на добу (ВІІІ).</li> <li>Флуконазол в дозі 400 мг, п/о, щоденно (СІІ).</li> </ul>	<p>триазолів та АРВП, а також зниження токсичності, пов'язаної з концентрацією.</p> <p>Випадкова концентрація ітраконазолу у сироватці крові має становити 1–2 мкг/мл. Частота і тяжкість проявів токсичності підвищується при концентрації &gt;4 мкг/мл.</p> <p>Рекомендації з лікування гострого легеневого гістоплазмозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4&gt;300 клітин/мм<sup>3</sup> такі саме, як і для пацієнтів без імунодефіциту (АІІІ).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
<p>Захворювання, збудником яких є ВГЛ-8 (СК, первинна ефузійна лімфома, мультифокальна хвороба Кастлемана)</p>	<p><i>СК низького–середнього ступеня тяжкості</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Початок або оптимізація АРТ (АІІ).</li> </ul> <p><i>СК пізньої стадії (вісцеральна форма СК [АІ] або дисемінована шкірна форма СК [ВІІІ])</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хіміотерапія (після консультації з онкологом) + АРТ.</li> <li>Ліпосомальний доксорубіцин є бажаним препаратом для хіміотерапії першого ряду (АІ).</li> </ul> <p><i>Первинна ефузійна лімфома</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хіміотерапія (після консультації з онкологом) + АРТ.</li> <li>Допоміжна терапія з використанням п/о валганцикловіру або в/в ганцикловіру (СІІІ).</li> </ul> <p><i>Мультифокальна хвороба Кастлемана (після проведення консультації зі спеціалістом та врахування статусу ВІЛ/ВГЛ-8, наявності органної недостатності і можливої резистентності)</i></p> <p>Усі пацієнти мають отримувати АРТ (АІІІ) у поєднанні з одним із наведених нижче методів лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>В/в ганцикловір (або п/о валганцикловір) +/- зидовудин у високих дозах (СІІ).</li> <li>Ритуксимаб +/- преднізон (СІІ).</li> <li>Для пацієнтів з мультифокальною хворобою Кастлемана</li> </ul>	<p><i>Мультифокальна хвороба Кастлемана</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> щотижнево протягом 4–8 тижнів) може бути альтернативою або використовуватися як допоміжний лікарський засіб у протівірусній терапії (СІІ).</li> </ul>	<p>У пацієнтів з СК, зокрема із СК-асоційованим СВІС, слід уникати застосування кортикостероїдів через ризик загострення небезпечного для життя захворювання (АІІІ).</p> <p>Кортикостероїди є потенційно ефективними у допоміжній терапії, але їх слід застосовувати з обережністю або уникати призначення, особливо у пацієнтів із супутньою СК (АІІІ).</p> <p>Пацієнти, які отримували ритуксимаб для лікування мультифокальної хвороби Кастлемана, мають ризик подальшого загострення або розвитку СК.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>та супутньою СК: ритуксимаб + ліпосомальний доксорубіцин (ВІІ).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Моноклональні антитіла, націлені на ІЛ-6 або рецептор ІЛ-6 (ВІІ).</li> </ul>		
<p>Захворювання, збудником яких є ВПЛ</p>	<p><i>Лікування гострокінцевих кондилом (генітальних бородавок)</i></p> <p><i>При неускладнених зовнішніх кондиломах із досяжною для пацієнта локалізацією (лікування здійснюється пацієнтом самостійно)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Подофілотоксин (наприклад, подофілокс, 0,5% розчин або гель): оброблення кондилом двічі на добу, три дні поспіль, після чого – 4-денна перерва; обробку слід повторювати щотижнево, чотирма циклами, до зникнення видимих уражень (ВІІІ); <i>або</i></li> <li>Іміквімод (5% крем): оброблення кондилом перед сном, тричі на тиждень, через день, терміном до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень. Оброблену зону слід вимити водою з милом через 6–10 годин після нанесення лікарського засобу (ВІІ); <i>або</i></li> <li>Сінекатехін (15% мазь): нанесення тричі на добу, терміном до 16 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВІІІ).</li> </ul>	<p><i>При складних або мультифокальних ураженнях з локалізацією у місцях, недосяжних для пацієнта (лікування здійснюється лікарем)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Кріотерапія (рідким азотом або кріозондом): аплікацію проводять до повного заморожування вогнища з обробкою через кожні 1–2 тижні, терміном до 4 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВІІІ). Деякі спеціалісти рекомендують дочекатись повного розмороження та проводити повторне замороження при кожному сеансі (ВІІІ).</li> <li>Каутеризація з використанням ТХК і БХК: 80–90% водний розчин наносять лише на кондиломи, слід дочекатись висихання речовини із утворенням білого «інею». Процедуру повторюють щотижнево, терміном до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (ВІІІ).</li> <li>За наявності зовнішніх або анальних кондилом можливе застосування хірургічної ексцизії (ВІІІ) або лазерної хірургії (СІІ).</li> </ul>	<p>У пацієнтів з ВІЛ можливе виникнення більшої кількості кондилом, більших за розміром, отримання гіршої відповіді на лікування генітальних кондилом, а також частіше виникнення рецидивів після лікування, якщо порівнювати із неінфікованими ВІЛ пацієнтами.</p> <p>Цидофовір для місцевого застосування має активність проти генітальних бородавок, але цей лікарський засіб не є комерційно доступним (СІІ).</p> <p>Введення інтерферону-альфа в ураження зазвичай не рекомендовано через високу вартість, складність процедури і ризик виникнення системних побічних реакцій (СІІ).</p> <p>Частота виникнення рецидивів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при гострокінцевих кондиломах є високою, незважаючи на лікування.</p> <p>Відсутній консенсус щодо лікування бородавок порожнини рота. Більшість методів лікування аногенітальних бородавок не можна використовувати на слизовій оболонці порожнини рота. Хірургічне втручання є найбільш поширеним</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подофілінова смола 10–25% в настоянці бензоїну: наносять на всі ураження (до 10 см<sup>2</sup>), потім змивають через декілька годин. Процедуру повторюють щотижнево, терміном до 6 тижнів, до зникнення видимих уражень (СІІ).</li> </ul>	методом лікування бородавок порожнини рота, які заважають у повсякденному житті або мають бути видалені з естетичних міркувань.
Цистоізоспороз (ізоспороз)	<p><i>При гострій інфекції</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о (або в/в), чотири рази на добу, протягом 10 днів (АІІ); або</li> <li>• TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о (або в/в), двічі на добу, протягом 7–10 днів (ВІ).</li> <li>• Одним із можливих варіантів є початок терапії із застосуванням TMP-SMX в дозі 160/800 мг, двічі на добу, з подальшим підвищенням дози та/або тривалості терапії (до 3–4 тижнів) при збереженні симптомів або збільшенні їх інтенсивності (ВІІІ).</li> <li>• В/в введення рекомендоване пацієнтам з підозрюваною або підтвердженою мальабсорбцією.</li> </ul> <p><i>Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для пацієнтів з кількістю клітин CD4 &lt; 200 клітин/мм<sup>3</sup>: TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о, тричі на тиждень (АІ).</li> </ul>	<p><i>При гострій інфекції</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Піриметамін в дозі 50–75 мг, п/о, щоденно + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно (ВІІІ); або</li> <li>• Ципрофлоксацин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу, протягом 7 днів (СІ).</li> </ul> <p><i>Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о, щоденно (ВІІІ); або</li> <li>• TMP-SMX в дозі 320/1600 мг, п/о, тричі на тиждень (ВІІІ); або</li> <li>• Піриметамін в дозі 25 мг, п/о, щоденно + лейковорин в дозі 5–10 мг, п/о, щоденно (ВІІІ).</li> <li>• Ципрофлоксацин в дозі 500 мг, п/о, тричі на тиждень (СІ) для терапії другого ряду.</li> </ul>	<p>Регідратація та відновлення балансу електролітів у пацієнтів із зневодненням (АІІ).</p> <p>Надання нутритивної підтримки для пацієнтів з недостатністю харчування (АІІ).</p> <p>Відновлення імунітету на фоні АРТ може сприяти зниженню ризику виникнення рецидиву (АІІ).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
Вісцеральний лейшманіоз	<p><i>Первинна інфекція</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 2–4 мг/кг, в/в, щоденно (АІ); <i>або</i></li> <li>Ліпосомальний амфотерицин В з інтервальним режимом (тобто в дозі 4 мг/кг у 1–5-, 10-, 17-, 24-, 31- і 38-й дні) (АІ).</li> <li>До досягнення кумулятивної дози у 20–60 мг/кг (АІ).</li> </ul> <p><i>Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика); зокрема для пацієнтів з кількістю клітин CD4 &lt; 200 клітин/мм<sup>3</sup></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 4 мг/кг, кожні 2–4 тижні (АІ); <i>або</i></li> <li>Ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 3 мг/кг, раз на 21 день (АІ).</li> </ul>	<p><i>Первинна інфекція</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Інші ліпідні комплекси амфотерицину В, режим дозування зазначено вище; <i>або</i></li> <li>Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 0,5–1,0 мг/кг, в/в, щоденно, до досягнення кумулятивної дози у 1,5–2,0 г (ВІ); <i>або</i></li> <li>П’ятивалентна сурма (натрію стибоглюконат) в дозі 20 мг/кг, в/в або в/м, протягом 28 днів (ВІ)</li> <li>Мілтефозин (СІІ): <ul style="list-style-type: none"> <li>– маса тіла 30–44 кг: в дозі 50 мг, п/о, 2 рази на добу, протягом 28 днів;</li> <li>– маса тіла ≥45 кг: в дозі 50 мг, п/о, 3 рази на добу, протягом 28 днів.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>П’ятивалентна сурма (натрію стибоглюконат) в дозі 20 мг/кг, в/в або в/м, раз на 4 тижні (ВІ).</li> </ul>	<p>Слід розпочати або оптимізувати АРТ (АІІ).</p> <p>Інформацію про натрію стибоглюконат можна отримати, звернувшись до служби лікарських засобів CDC: (404) 639-3670 або <a href="mailto:drugservice@cdc.gov">drugservice@cdc.gov</a>.</p>
Шкірний лейшманіоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 2–4 мг/кг, в/в, протягом 10 днів або інтервальним режимом (тобто в дозі 4 мг/кг у 1–5-, 10-, 17-, 24-, 31- і 38-й дні) до досягнення кумулятивної дози у 20–60 мг/кг (ВІІІ); <i>або</i></li> <li>П’ятивалентна сурма (натрію стибоглюконат) в дозі 20 мг/кг, в/в або в/м, протягом 28 днів (ВІІІ).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Мілтефозин для п/о застосування (у США можливе отримання в межах протоколів призначення нових досліджуваних лікарських засобів); <i>або</i></li> <li>Паромоміцин для місцевого застосування; <i>або</i></li> <li>Введення у ділянки ураження п’ятивалентної сурми (натрію стибоглюконату); <i>або</i></li> <li>Призначення місцевої теплової терапії.</li> </ul>	



ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><i>Постійна підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Може бути призначена для пацієнтів з ослабленим імунітетом і наявністю численних рецидивів (СШ).</li> </ul>	<p>Відсутні дані про застосування будь-якого з цих лікарських засобів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів; вибір і ефективність залежить від виду <i>Leishmania</i>.</p>	
Малярія	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оскільки малярія, збудником якої є <i>Plasmodium falciparum</i>, може прогресувати протягом лічених годин від незначних симптомів чи субфебрильної лихоманки до тяжкого захворювання навіть з летальним наслідком, усі ВІЛ-інфіковані пацієнти з підозрюваною або підтвердженою <i>P. falciparum</i>-інфекцією потребують госпіталізації для обстеження, початку лікування та подальшого спостереження із визначенням відповіді на лікування (АШ).</li> <li>Рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфікованих і неінфікованих ВІЛ пацієнтів збігаються (АШ).</li> <li>При виборі лікування слід враховувати рівень паразитемії, вид плазмодій, клінічний статус пацієнта, інформацію щодо чутливості збудника до лікарських засобів.</li> </ul>	<p>При незначній підозрі щодо наявності малярії лікування не слід розпочинати до підтвердження діагнозу.</p>	<p>Рекомендації для специфічного регіону можна отримати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>на інтернет-сайті CDC: <a href="http://www.cdc.gov/malaria">http://www.cdc.gov/malaria</a>;</li> <li>на гарячій лінії CDC: (770) 488-7788; з понеділка по п'ятницю, з 8:00 до 16:30 за стандартним часом Східного узбережжя Південної Америки; у неробочі години: (770) 488-7100.</li> </ul>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
Мікроспоридіоз	<p><i>При інфекціях ШКТ, збудниками яких є Enterocytozoon bieneusi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Найкращим варіантом є призначення АРТ із досягненням показника кількості клітин CD4 &gt;100 клітин/мм<sup>3</sup> (АІІ); та</li> <li>• Проведення регідратації і контролювання діареї (АІІ), відновлення балансу електролітів (АІІІ).</li> </ul> <p><i>При кишкових і дисемінованих інфекціях (за виключенням офтальмологічних), збудниками яких є мікроспоридії, окрім E. bieneusi та Vittaforma corneae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Альбендазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу (АІІ), до стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні &gt;200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом &gt;6 місяців після початку АРТ (ВІІІ).</li> </ul> <p><i>При дисемінованих інфекціях, збудниками яких є Trachipleistophora або Anncaliia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол в дозі 400 мг, п/о, щоденно + альбендазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу (СІІІ).</li> </ul> <p><i>При офтальмологічних інфекціях</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фумагілін біцилогексиламоній (Фуміділ Б) для місцевого застосування, у сольовому розчині (концентрація фумагіліліну –</li> </ul>	<p><i>При інфекціях ШКТ, збудниками яких є Enterocytozoon bieneusi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фумагілін в дозі 60 мг (ВІІ) та TNP-470 (ВІІІ) можуть бути ефективними, але жоден з них не доступний у США.</li> <li>• Нітазоксанид (в дозі 1000 мг, двічі на добу) може забезпечити певну ефективність, але його вплив є мінімальним при лікуванні пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4 (СІІ).</li> </ul>	Для контролю діареї, за необхідності, можна використовувати протидіарейні засоби (ВІІІ).

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>70 мкг/мл), у формі крапель для очей – по 2 краплини в око, через кожні 2 години, протягом 4 днів, потім – по 2 краплини, чотири рази на добу (у США застосовували лише у дослідженнях) <b>(ВІ)</b> + альбендазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу, при системній інфекції <b>(ВІІ)</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У пацієнтів з кількістю клітин CD4 &gt; 200 клітин/мм<sup>3</sup>: терапію слід продовжувати до зникнення ознак інфекційного захворювання очей <b>(СІІ)</b>.</li> <li>• У пацієнтів з кількістю клітин CD4 ≤ 200 клітин/мм<sup>3</sup>: терапію слід продовжувати до зникнення ознак інфекційного захворювання очей та стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні &gt; 200 клітин/мм<sup>3</sup> протягом &gt; 6 місяців на фоні АРТ <b>(ВІІІ)</b>.</li> </ul>		
Мрох	<p><i>При тяжкому захворюванні або наявності ризику тяжкого перебігу захворювання (див. критерії визначення у колонці «Інші коментарі»)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тековіримат в дозі 600 мг, п/о, кожні 12 годин (&lt; 120 кг) або кожні 8 годин (≥ 120 кг) протягом 14 днів <b>(ВІІІ)</b> через 30 хвилин після прийому жирної їжі; або</li> </ul>		<p>Рекомендовано якнайшвидше призначення АРТ <b>(АІІ)</b>.</p> <p>При тяжкому перебігу захворювання слід розглянути швидкий початок терапії із додаванням одного з допоміжних методів лікування при зверненні по медичну допомогу, отримавши консультацію в CDC або в експерта з лікування тирох <b>(СІІІ)</b>.</p> <p>Пацієнти з прогресуючим імунodefіцитом можуть</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тековіримат в дозі 200 мг, в/в, кожні 12 годин протягом 14 днів (&lt;120 кг) або в дозі 300 мг, в/в, кожні 12 годин (<math>\geq</math>120 кг), якщо існує занепокоєння щодо недостатньої шлунково-кишкової абсорбції, при неможливості п/о застосування або значному ураженні трох систем органів <b>(ВШ)</b>.</li> </ul> <p><i>Додаткова терапія при тяжкому захворюванні або ризику тяжкого перебігу захворювання</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цидофовір в дозі 5 мг/кг/тиждень, в/в, два прийоми із гідратацією сольовим розчином до і після ін'єкції та прийомом пробенециду за схемою: 2 г, п/о, за 3 години до прийому цидофовіру; 1 г, п/о, через 2 години після прийому цидофовіру; 1 г, п/о, через 8 годин після прийому цидофовіру (загалом 4 г) <b>(ВШ)</b>; або</li> <li>• Бринцидофовір в дозі 200 мг, п/о, один раз на тиждень, два прийоми <b>(ВШ)</b>; або</li> <li>• VIGIV в дозі 6000–9000 одиниць/кг, в/в, одноразово <b>(ВШ)</b>.</li> </ul> <p><i>Рекомендована терапія для офтальмологічного Мрох</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тековіримат в дозі 600 мг, п/о, кожні 12 годин (&lt;120 кг) або кожні 8 годин (<math>\geq</math>120 кг) протягом 14 днів <b>(СШ)</b> через 30 хвилин після прийому жирної їжі; <i>та</i></li> </ul>		<p>потребувати призначення тривалішої (тобто &gt;14 днів) рекомендованої та/або додаткової терапії, якщо виникають нові підтвержені ураження трох або стан наявних уражень погіршується всупереч лікуванню.</p> <p>Вакцинацію будь-якими живими вірусними вакцинами слід відкласти на термін до трьох місяців після введення VIGIV <b>(СШ)</b>. Люди, які отримали VIGIV невдовзі після щеплення живою вірусною вакциною, мають отримати ревакцинацію через 3 місяці після введення імуноглобуліну <b>(СШ)</b>.</p> <p><i>Критерії визначення тяжкого захворювання або наявності ризику тяжкого перебігу захворювання</i></p> <p>Люди з ВІЛ із відсутністю вірусологічної супресії або кількістю клітин CD4&lt;350 клітин/мм<sup>3</sup> мають значний ризик тяжкого перебігу трох. Тяжкий трох може мати прояви геморагічного захворювання, супроводжуватись численними зливними ураженнями, сепсисом, енцефалітом, наявністю офтальмологічних чи періорбітальних інфекцій або інших станів, що потребують госпіталізації.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Трифлуридин (віроптик) по одній краплі в уражене око кожні 2 години після пробудження (максимально 9 крапель/добу) до реепітелізації, потім – кожні 4 години (щонайменше 5 крапель/добу), протягом 7 днів або до загоєння періокулярних уражень (СШ). Використання трифлуридину понад 21 день може призводити до епітеліальної токсичності рогівки, тому слід уникати його тривалого застосування (АП).</li> </ul>		
Дисемінована МАС-інфекція	<p><i>Починати лікування слід із призначення принаймні двох лікарських засобів для запобігання або відтермінування розвитку резистентності</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Кларитроміцин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (АІ) + етамбутол в дозі 15 мг/кг, п/о, щоденно (АІ); <i>або</i></li> <li>Азитроміцин в дозі 500–600 мг (АІІ) + етамбутол в дозі 15 мг/кг, п/о, щоденно (АІ), якщо застосування кларитроміцину неможливе через взаємодію лікарських засобів або непереносимість.</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Щонайменше 12 місяців; терапію можна припинити за відсутності ознак і симптомів МАС-</li> </ul>	<p>Слід розглянути доцільність призначення третього або четвертого лікарського засобу пацієнтам з високим титром мікобактерій (&gt;2 log<sub>10</sub> КУО/мл у крові) чи за відсутності ефективної АРТ (СШ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рифабутин в дозі 300 мг, п/о, щоденно (може знадобитись коригування дози із врахуванням взаємодії лікарських засобів) (СІ); <i>або</i></li> <li>Фторхінолон (СШ), як-от левофлоксацин (в дозі 500 мг, п/о, щоденно) чи моксифлоксацин (в дозі 400 мг, п/о, щоденно); <i>або</i></li> <li>Аміноглікозид (СШ), як-от амікацин (в дозі 10–15 мг/кг, в/в, щоденно) чи стрептоміцин (в дозі 1 г, в/в або в/м, щоденно).</li> </ul>	<p>Рекомендовано визначення чутливості до кларитроміцину та азитроміцину (ВШ).</p> <p>При появі симптомів СВІС середнього або важкого ступеня можливе призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів (СШ).</p> <p>За наявності стійких симптомів СВІС може бути призначений короткотривалий (4–8 тижнів) курс системних кортикостероїдів (у дозах, еквівалентних 20–40 мг преднізолону для перорального застосування) (СІ).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	інфекції і досягнення стабільного показника кількості клітин CD4 на рівні > 100 клітин/мм <sup>3</sup> на фоні АРТ.		
Захворювання, збудником яких є <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<p>Після взяття зразків для культурального та молекулярного діагностичних досліджень слід розпочати емпіричне лікування у людей з ВІЛ-інфекцією, в яких клінічні ознаки та результати рентгенографії свідчать про наявність ВІЛ-асоційовано ТБ (АІІІ).</p> <p>Рекомендації з дозування АМБП наведено у таблиці розділу «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу».</p> <p><i>Інтенсивна фаза (8 тижнів або 2 місяці, щоденне лікування під безпосереднім наглядом)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ізоніазид + (рифампін або рифабутин) + піразинамід + етамбутол (АІ).</li> <li>Якщо виявлено чутливість до ізоніазиду та рифампіну за результатами ТМЧ, етамбутол можна відмінити (АІ).</li> </ul> <p><i>Підтримуюча фаза (при лікарсько-чутливому ТБ; тривалість залежить від локалізації захворювання і тяжкості перебігу)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ізоніазид + (рифампін або рифабутин), щоденно (АІІ).</li> </ul> <p><i>Загальна тривалість терапії (для лікарсько-чутливого ТБ)</i></p>	<p><b>Лікування ЛС-ТБ</b></p> <p><i>Емпірична терапія при резистентності до рифаміцину з наявністю/відсутністю резистентності до інших препаратів</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ізоніазид + піразинамід + етамбутол + (моксифлоксацин або левофлоксацин) + (лінезолід або амікацин) (ВІІ).</li> <li>Після підтвердження резистентності до рифампіну та отримання результатів ТМЧ схему терапії слід модифікувати, забезпечивши наявність ≥5 активних препаратів (ВІІ).</li> </ul> <p><i>Резистентність до ізоніазиду</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(Моксифлоксацин або левофлоксацин) + (рифампін або рифабутин) + етамбутол + піразинамід протягом 6 місяців (ВІІ).</li> </ul> <p><i>Резистентність до рифаміцинів з наявністю/відсутністю резистентності до інших АМБП</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Терапія має бути індивідуалізована із врахуванням результатів ТМЧ, клінічної і мікробіологічної відповіді на лікування, включати ≥5 активних препаратів і проводитися із залученням досвідчених фахівців (АІІІ).</li> </ul>	<p>Для всіх пацієнтів рекомендовано лікування під безпосереднім наглядом (АІІ).</p> <p>При застосуванні рифаміцинів можливе виникнення значної фармакокінетичної взаємодії з АРВП (див. таблицю «Рекомендації із дозування АМБП для лікування активної форми чутливого до лікарських засобів ТБ» у розділі «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу» та розділ «Коінфекція туберкульоз/ВІЛ» у настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків, де наведено рекомендації із дозування).</p> <p>У пацієнтів, які отримують рифаміцин, слід розглянути можливість проведення терапевтичного лікарського моніторингу для своєчасного виявлення взаємодії з АРВП.</p> <p>Для лікування туберкульозного менінгіту використовують дексаметазон із таким режимом дозування: 0,3–0,4 мг/кг/добу протягом 2–4 тижнів, потім – зниження дози на 0,1 мг/кг на тиждень до 0,1 мг/кг, далі – 4 мг/добу із зниженням дози на 1 мг/тиждень; загальна тривалість застосування – 12 тижнів.</p> <p>Для пацієнтів з туберкульозним перикардитом</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легеневий лікарсько-чутливий неускладнений ТБ: 6 місяців (<b>ВІ</b>).</li> <li>• Легеневий ТБ з позитивним результатом культурального дослідження впродовж двох місяців лікування, тяжке кавернозне захворювання або дисемінований позалегеневий ТБ: 9 місяців (<b>ВІ</b>).</li> <li>• Позалегеневий ТБ з ураженням ЦНС: 9–12 місяців (<b>ВІ</b>).</li> <li>• Позалегеневий ТБ іншої локалізації: 6 місяців (<b>ВІ</b>).</li> </ul>		<p><b>не рекомендовано</b> призначення допоміжної терапії кортикостероїдами.</p> <p>Парадоксальну реакцію нетяжкого перебігу можна лікувати симптоматично (<b>СІІ</b>).</p> <p>Рекомендації із дозування преднізону для профілактики або лікування СВІС <i>див.</i> у розділі «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу».</p>
Пневмоцистна пневмонія	<p>У пацієнтів, в яких розвивається ПП всупереч профілактиці з використанням ТМР-SMX, зазвичай лікування із застосуванням стандартних доз ТМР-SMX є ефективним (<b>ВІІ</b>).</p> <p>Тривалість терапії ПП становить 21 день (<b>АІІ</b>).</p> <p><i>При ПП середнього–тяжкого ступеня</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ТМР-SMX: (ТМР в дозі 15–20 мг/кг/добу та SMX в дозі 75–100 мг/кг/добу), в/в, кожні 6 або 8 годин (<b>АІ</b>); після клінічного покращення можливим є переведення на п/о прийом (<b>АІ</b>).</li> </ul> <p><i>При ПП легкого–середнього ступеня тяжкості</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ТМР-SMX: (ТМР в дозі 15–20 мг/кг/добу та</li> </ul>	<p><i>При ПП середнього–тяжкого ступеня</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пентамідин в дозі 4 мг/кг, в/в, один раз на добу, у формі інфузії тривалістю принаймні 60 хвилин (<b>АІ</b>); можливим є зниження дози до 3 мг/кг, в/в, один раз на добу у разі виникнення токсичного впливу (<b>ВІ</b>); або</li> <li>• Примахін в дозі 30 мг (базова терапія), п/о, один раз на добу + (кліндаміцин [в дозі 600 мг, в/в, через кожні 6 годин чи 900 мг, в/в, через кожні 8 годин] або [в дозі 300 мг, п/о, через кожні 6 годин чи 450 мг, п/о, через кожні 8 годин]) (<b>АІ</b>).</li> </ul> <p><i>При ПП легкого–середнього ступеня тяжкості</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дапсон в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу + ТМР в дозі 15 мг/кг/добу</li> </ul>	<p><i>Допоміжна терапія із застосуванням кортикостероїдів (АІ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• РаО<sub>2</sub>&lt;70 мм рт. ст. за кімнатної температури; або</li> <li>• Альвеолярно-артеріальний градієнт О<sub>2</sub>≥35 мм рт. ст.</li> </ul> <p><i>Дозування преднізолону (якнайшвидше призначення, не пізніше ніж через 72 години після початку терапії ПП) (АІ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1–5-й дні: по 40 мг, п/о, два рази на добу.</li> <li>• 6–10-й дні: по 40 мг, п/о, один раз на добу.</li> <li>• 11–21-й дні: по 20 мг, п/о, один раз на добу.</li> </ul> <p>Дозування метилпреднізолону для в/в введення становить 75% від дози преднізолону.</p> <p>Доцільність застосування кортикостероїдів, якщо їх прийом було розпочато пізніше, ніж через 72 години лікування, не визначено, але деякі клініцисти рекомендують їх використання при ПП</p>



ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>SMX в дозі 75–100 мг/кг/добу), п/о, із розподілом на 3 прийоми (AI); або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX: по дві таблетки з подвійною дозою три рази на добу (AI).</li> </ul> <p><i>Вторинна профілактика, після завершення лікування ПП</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX, одна подвійна доза на добу п/о (AI); або</li> <li>• TMP-SMX, одна доза на добу, п/о (AI).</li> </ul>	<p>(із розподілом на 3 прийоми) (VI); або</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Примахін в дозі 30 мг (базова терапія), п/о, один раз на добу + кліндаміцин (в дозі 450 мг через кожні 6 годин або 600 мг через кожні 8 годин), п/о (VI); або</li> <li>• Атоваквон в дозі 750 мг, п/о, два рази на добу, з прийомом під час їжі (VI).</li> </ul> <p><i>Вторинна профілактика, після завершення лікування ПП</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX, одна подвійна доза, п/о, тричі на тиждень (VI); або</li> <li>• Дапсон в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу; або</li> <li>• Дапсон в дозі 50 мг, п/о, на добу + (піриметамін в дозі 50 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, один раз на тиждень (VI); або</li> <li>• (Дапсон в дозі 200 мг + піриметамін в дозі 75 мг + лейковорин в дозі 25 мг), п/о, один раз на тиждень (VI); або</li> <li>• Пентамідин в аерозольній формі в дозі 300 мг із застосуванням розпилювача Респігард II, один раз на місяць (VI); або</li> <li>• Атоваквон в дозі 1500 мг, п/о, щоденно (VI); або</li> <li>• (Атоваквон в дозі 1500 мг + піриметамін в дозі 25 мг + лейковорин в дозі 10 мг), п/о, щоденно (СIII).</li> </ul>	<p>середнього–тяжкого ступеня (VII).</p> <p>За можливості слід перевіряти наявність дефіциту Г6ФД до призначення дапсону або примахіну. При виявленні дефіциту Г6ФД слід обирати альтернативні лікарські засоби.</p> <p>Пацієнти, які отримують піриметамін/сульфадіазин для лікування або пригнічення токсоплазмозу, не потребують додаткової профілактики ПП (AI).</p> <p>У разі відміни TMP-SMX через виникнення побічних реакцій легкого ступеня тяжкості слід розглянути доцільність поновлення терапії після зникнення симптомів ускладнення (AI).</p> <p>Дозу прийому слід збільшувати поступово (десенсибілізація) (VI) або застосовувати препарат зі зниженим дозуванням чи з меншою частотою прийому (СIII).</p> <p>Терапію слід повністю відмінити і препарат повторно не призначати у разі підозри або підтвердження наявності синдрому Стівенса–Джонсона чи ТЕН (AIII).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
<p>ПМЛ/інфекція, збудником якої є JC-вірус</p>	<p>Відсутня специфічна протівірусна терапія інфекцій, збудником яких є JC-вірус.</p> <p>Головною стратегією терапії є збереження імунних функцій та усунення ВІЛ-асоційованого імунодефіциту шляхом призначення ефективної АРТ.</p> <p>Пацієнтам, які не отримували АРТ раніше, у разі виявлення ПМЛ, АРТ слід призначати негайно (АІІ).</p> <p>У пацієнтів, в яких на фоні АРТ зберігається вірусемія, необхідно оптимізувати АРТ для досягнення вірусологічної супресії (АІІІ).</p>		<p>Наявність ПМЛ-СВІС може потребувати призначення кортикостероїдної терапії (ВІІІ). Оптимальний режим при використанні кортикостероїдів не визначено, але слід дотримуватись індивідуального підходу для кожного пацієнта.</p> <p>АРТ не слід припиняти при ПМЛ-асоційованому СВІС (АІІІ).</p>
<p>Сифіліс (інфекція, збудником якої є <i>Treponema pallidum</i>)</p>	<p><i>Рання стадія (первинний, вторинний та ранній латентний сифіліс)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, одноразово (АІІ).</li> </ul> <p><i>Пізній латентний сифіліс (тривалість захворювання &gt;1 рік або невідома)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, один раз на тиждень, тричі (АІІ).</li> </ul> <p><i>Пізню стадію сифілісу (третинний сифіліс – серцево-судинний або гумозний сифіліс)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, один раз на тиждень, тричі (АІІ).</li> </ul>	<p><i>Рання стадія (первинний, вторинний та ранній латентний сифіліс) (для пацієнтів з алергією на пеніцилін)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доксициклін в дозі 100 мг, п/о, двічі на добу, протягом 14 днів (ВІІ); або</li> <li>Цефтріаксон в дозі 1 г, в/м або в/в, щоденно, протягом 10–14 днів (ВІІ).</li> </ul> <p><i>Пізній латентний сифіліс (тривалість захворювання &gt;1 рік або невідома) (для пацієнтів з алергією на пеніцилін)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доксициклін в дозі 100 мг, п/о, двічі на добу, протягом 28 днів (ВІІІ).</li> </ul> <p><i>Нейросифіліс</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Прокаїн пеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, щоденно + пробенецид в дозі</li> </ul>	<p>Ефективність альтернатив пеніциліну в терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів належним чином не досліджено, при їхньому застосуванні слід проводити ретельний клінічний та серологічний моніторинг.</p> <p>Пацієнтам з алергією на пеніцилін, за відсутності гарантії дотримання рекомендованого режиму терапії або подальшого спостереження слід проводити десенсибілізацію та призначати бензатин бензилпеніцилін (АІІ).</p> <p>Було отримано обмежені дані щодо можливості застосування у вагітних жінок з раннім сифілісом другої ін'єкції бензатин бензилпеніциліну в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, через один тиждень для профілактики вродженого сифілісу (ВІІ).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p><b>Примітка.</b> Дослідження СМР для виключення діагнозу нейросифілісу та консультація із спеціалістом з інфекційних захворювань для призначення належного лікування.</p> <p><i>Нейросифіліс (захворювання з ураженням органів слуху або зору)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Водний розчин пеніциліну в дозі 18–24 млн одиниць на добу із в/в введенням по 3–4 млн одиниць через кожні 4 години або шляхом тривалої в/в інфузії, протягом 10–14 днів (АІ) +/- бензатин бензилпеніцилін в дозі 2,4 млн одиниць, в/м, одноразово після завершення в/в терапії (СІІ).</li> </ul>	<p>500 мг, п/о, 4 рази на добу, протягом 10–14 днів (ВІІ); <i>або</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Для пацієнтів з алергією на пеніцилін: десенсибілізація до пеніциліну є кращим підходом (ВІІІ); за неможливості її проведення, слід призначати цефтріаксон в дозі 2 г, в/в, щоденно, протягом 10–14 (ВІІ).</li> </ul>	<p>Реакція Яриша-Герксгеймера є гострою фебрильною реакцією, яка часто супроводжується головним болем і міалгією; її виникнення можливе протягом перших 24 годин після початку лікування раннього сифілісу. Реакція виникає частіше в осіб на ранніх стадіях сифілісу, за наявності високих показників нетрепонемних титрів антитіл та анамнезу попереднього лікування із застосуванням пеніциліну.</p> <p>Виробництво прокаїн пеніциліну було припинено з 13 червня 2023 року (див. <a href="#">FDA Drug Shortages</a>).</p>
Таларомікоз (пеніциліоз)	<p><b>Індукційна терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ліпосомальний амфотерицин В у дозі 3–5 мг/кг/добу, в/в (АІ).</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 тижні (АІ) з подальшою консолідуючою терапією.</li> </ul> <p><b>Консолідуюча терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу, протягом 10 тижнів (АІ) з подальшою підтримувальною терапією.</li> </ul> <p><b>Постійна підтримувальна терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу, до стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні &gt;100 клітин/мм<sup>3</sup> протягом ≥6 місяців (АІІ).</li> </ul>	<p><b>Індукційна терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>В умовах недоступності ліпосомального амфотерицину В: дезоксихолат амфотерицину В у дозі 0,7 мг/кг/добу, в/в, протягом двох тижнів (АІ)</li> </ul> <p><i>В умовах недоступності амфотерицину В</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>вориконазол в дозі 6 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом одного дня (навантажувальна доза), далі – вориконазол в дозі 4 мг/кг, в/в, кожні 12 годин (ВІІ); <i>або</i></li> <li>вориконазол в дозі 600 мг, п/о, кожні 12 годин протягом одного дня (навантажувальна доза), далі – вориконазол в дозі 400 мг, п/о, кожні 12 годин (ВІІ).</li> </ul>	<p>Ітраконазол не рекомендовано для індукційної терапії таларомікозу (АІ).</p> <p>АРТ можна розпочинати вже через тиждень після початку лікування таларомікозу (ВІІ).</p> <p>Ітраконазол і вориконазол можуть мати значні взаємодії з певними АРВП. Ці взаємодії є комплексними і можуть бути двонаправленими. Див. таблицю взаємодії лікарських засобів у Настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків для отримання подальших рекомендацій.</p> <p>Для забезпечення ефективності триазольного протигрибкового лікарського засобу і АРВП та зниження токсичності, пов'язаної з концентрацією, можуть знадобитись проведення</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
		<p><i>Тривалість терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 тижні (<b>ВІІ</b>) з подальшою консолідуючою терапією ітраконазолом (бажано) або вориконазолом.</li> </ul> <p><i>Консолідуюча терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вориконазол в дозі 200 мг, п/о, двічі на добу протягом 10 тижнів (<b>ВІІ</b>) з подальшою постійною підтримувальною терапією.</li> </ul> <p><i>Постійна підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Слід використовувати ітраконазол (<b>АІІ</b>); застосування вориконазолу для постійної підтримувальної терапії не досліджували.</li> </ul>	<p>терапевтичного лікарського моніторингу з коригуванням дозування.</p>
Токсоплазмозний енцефаліт	<p><i>Лікування гострої фази інфекції (АІ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Піриметамін в дозі 200 мг, п/о, одноразово; наступну дозу визначають з урахуванням маси тіла: <ul style="list-style-type: none"> <li>– маса тіла ≤60 кг: піриметамін в дозі 50 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин в дозі 1000 мг, п/о, кожні 6 годин + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно;</li> <li>– маса тіла &gt;60 кг: піриметамін в дозі 75 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин в дозі 1500 мг, п/о, кожні 6 годин + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно.</li> </ul> </li> </ul>	<p><i>Лікування гострої фази інфекції (АІ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Піриметамін (лейковорин) + кліндаміцин в дозі 600 мг, в/в або п/о, кожні 6 годин (<b>АІ</b>); <i>або</i></li> <li>• TMP-SMX (TMP в дозі 5 мг/кг та SMX в дозі 25 мг/кг), в/в або п/о, двічі на добу (<b>ВІ</b>); <i>або</i></li> <li>• Атоваквон в дозі 1500 мг, п/о, двічі на добу + піриметамін (лейковорин) (<b>ВІІ</b>); <i>або</i></li> <li>• Атоваквон в дозі 1500 мг, п/о, двічі на добу + сульфадіазин (<b>ВІІ</b>); <i>або</i></li> <li>• Атоваквон в дозі 1500 мг, п/о, двічі на добу (<b>ВІІ</b>).</li> </ul> <p><i>Постійна підтримувальна терапія</i></p>	<p>У випадку недоступності піриметаміну або затримки його постачання слід використовувати TMP-SMX замість піриметамін-сульфадіазину (<b>ВІ</b>).</p> <p>Пацієнтам з алергією на сульфаніламід в анамнезі слід спробувати провести десенсибілізацію сульфану на основі однієї з кількох рекомендованих стратегій (<b>ВІ</b>).</p> <p>Атоваквон слід застосовувати до досягнення терапевтичних доз TMP-SMX (<b>СІІІ</b>).</p> <p>Допоміжну терапію із застосуванням кортикостероїдів (наприклад, дексаметазону) слід призначати лише за наявності клінічних показань через виникнення мас-ефекту,</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Можливим є збільшення дози лейковорину до 50 мг з прийомом один або два рази на добу.</li> </ul> <p><i>Тривалість терапії гострої фази захворювання</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Принаймні 6 тижнів (ВІІ); можлива більша тривалість терапії у разі дисемінованого захворювання, визначеного за клінічними чи рентгенологічними показниками, або при отриманні неповної відповіді на лікування через 6 тижнів.</li> <li>Після завершення гострої фази всім пацієнтів слід продовжувати постійну підтримувальну терапію, як зазначено нижче.</li> </ul> <p><i>Постійна підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Піриметамін в дозі 25–50 мг, п/о, щоденно + сульфадіазин в дозі 2000–4000 мг, п/о, щоденно (з розподілом на 2–4 прийоми) + лейковорин в дозі 10–25 мг, п/о, щоденно (АІ).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кліндаміцин в дозі 600 мг, п/о, кожні 8 годин + (піриметамін в дозі 25–50 мг + лейковорин в дозі 10–25 мг), п/о, щоденно (ВІ); або</li> <li>TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, двічі на добу (ВІІ); або</li> <li>TMP-SMX, 1 подвійна доза, п/о, щоденно (ВІІ); або</li> <li>Атоваквон в дозі 750–1500 мг, п/о, двічі на добу + (піриметамін в дозі 25 мг + лейковорин в дозі 10 мг), п/о, щоденно (ВІІ); або</li> <li>Атоваквон в дозі 750–1500 мг, п/о, двічі на добу + сульфадіазин в дозі 2000–4000 мг, п/о, щоденно (з розподілом на 2–4 прийоми) (ВІІ); або</li> <li>Атоваквон в дозі 750–1500 мг, п/о, двічі на добу (ВІІ).</li> </ul> <p>Дозування піриметаміну і лейковорину таке саме, як і у рекомендованих схемах терапії.</p>	<p>асоційованого із локальними вогнищами або набряком (ВІІІ); відмінити терапію слід за першої клінічної можливості.</p> <p>Протисудомні препарати слід призначати лише пацієнтам із судомами в анамнезі (ВІІІ) та застосовувати принаймні під час гострої фази захворювання; для профілактики судом <b>не слід застосовувати протисудомні препарати (ВІІІ).</b></p> <p>Якщо кліндаміцин використовують замість сульфадіазину, слід додати терапію для запобігання ПП (АІІ).</p>
Захворювання, збудником яких є VZV	<p><b>Первинна інфекція вітряної віспи (вітрянка)</b> <i>Неускладнені випадки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Слід розпочати терапію якнайшвидше після появи симптомів і продовжувати 5–7 днів:</li> </ul>	<p><b>Первинна інфекція вітряної віспи (вітрянка)</b> <i>Неускладнені випадки (тривалість терапії 5–7 днів)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу (ВІІ).</li> </ul>	<p>При лікуванні офтальмологічної форми оперізуючого герпесу наполегливо рекомендовано проведення консультації офтальмолога із досвідом лікування ретиніту, зумовленого VZV (АІІІ).</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>– валацикловір в дозі 1 г, п/о, тричі на добу (АІІ); або</p> <p>– фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, тричі на добу (АІІ).</p> <p><i>Важкі або ускладнені випадки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацикловір в дозі 10 мг/кг, в/в, кожні 8 годин, протягом 7–10 днів (АІІІ).</li> <li>• Можливе переведення на пероральний прийом фамцикловіру, валацикловіру або ацикловіру за відсутності підозри щодо ураження внутрішніх органів (ВІІІ).</li> </ul> <p><i>Оперізуючий герпес</i> Гостра форма, локалізовані шкірні висипання з дерматомним типом розподілу</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривалість лікування становить 7–10 днів, при повільному загоєнні можливим є призначення тривалішої терапії.</li> <li>• Валацикловір в дозі 1000 мг, п/о, тричі на добу (АІІ); або</li> <li>• Фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, тричі на добу (АІІ).</li> </ul> <p><i>Поширені шкірні висипання або ураження внутрішніх органів</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацикловір в дозі 10 мг/кг маси тіла, в/в, кожні 8 годин до клінічного покращення (АІІ).</li> </ul>	<p><i>Оперізуючий герпес</i> Гостра форма, локалізовані шкірні висипання з дерматомним типом розподілу</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривалість лікування становить 7–10 днів, при повільному загоєнні можливим є призначення тривалішої терапії.</li> <li>• Ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу (ВІІ).</li> </ul>	<p>Тривалість терапії ретиніту, збудником якого є VZV, не визначено; слід враховувати клінічну, вірусологічну, імунологічну відповідь та офтальмологічний стан для визначення індивідуальної тривалості лікування.</p> <p>При терапії складних випадків VZV-інфекції, що важко піддаються лікуванню (наприклад, ретиніт, енцефаліт), рекомендовано оптимізувати АРТ (АІІІ).</p> <p>Пацієнти з оперізуючим герпесом та ознаками стромального кератиту і переднього увеїту можуть потребувати призначення місцевих кортикостероїдів для зменшення запалення. Роль АРТ у цих випадках не визначено.</p>

ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Переведення на пероральну терапію (валацикловір, фамцикловір або ацикловір) до завершення 10–14-го денного курсу після припинення появи нових уражень та покращення ознак і симптомів вісцеральної VZV-інфекції (ВПІ).</li> </ul> <p><b>Гострий некроз сітківки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацикловір в дозі 10 мг/кг, в/в, кожні 8 годин, протягом 10–14 днів, далі – валацикловір в дозі 1 г, п/о, тричі на добу, терміном 14 тижнів або більше (АІІ); <i>та</i></li> <li>• Інтравітреальна ін'єкція ганцикловіру (в дозі 2 мг/0,05 мл), повторюючи ін'єкції двічі на тиждень до отримання відповіді на лікування (ВПІ).</li> </ul> <p><b>Прогресуючий зовнішній некроз сітківки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацикловір в дозі 10 мг/кг маси тіла, в/в, кожні 8 годин або ганцикловір в дозі 5 мг/кг маси тіла, в/в, кожні 12 годин; <i>плюс</i></li> <li>• ганцикловір в дозі 2 мг/0,05 мл та/або фоскарнет в дозі 1,2 мг/0,05 мл, ін'єкції у склоподібне тіло, двічі на тиждень (АІІ).</li> <li>• Оптимізація режиму АРТ (АІІ).</li> </ul>		
Інвазивний аспергільоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вориконазол в дозі 6 мг/кг, в/в, кожні 12 годин протягом одного дня, потім – в дозі 4 мг/кг, в/в, кожні 12 годин, далі – вориконазол в дозі 200 мг, п/о, кожні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амфотерицин В ліпідний комплекс в дозі 5 мг/кг/добу, в/в (АІІ); <i>або</i></li> <li>• Амфотерицин В дезоксихолат в дозі 1 мг/кг/добу, в/в (АІІ); <i>або</i></li> </ul>	Існує ризик виникнення значної фармакокінетичної взаємодії між ІІ або ННІЗТ та вориконазолом (див. таблицю 4); комбіноване застосування цих засобів слід проводити з обережністю.



ОІ	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми	Інші коментарі
	<p>12 годин до клінічного покращення (AI).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривалість терапії: до підвищення кількості клітин CD4 до рівня &gt;200 клітин/мм<sup>3</sup> та усунення ознак інфекції (BII).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Каспофунгін в дозі 70 мг, в/в, одноразово, далі – в дозі 50 мг/добу, в/в (BIII); <i>або</i></li> <li>• Мікафунгін в дозі 100–150 мг/добу, в/в (BIII); <i>або</i></li> <li>• Анідулафунгін в дозі 200 мг, в/в, одноразово, далі – в дозі 100 мг/добу, в/в (BIII); <i>або</i></li> <li>• Посаконазол в дозі 200 мг, п/о, чотири рази на добу, далі – в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу клінічного покращення (BIII).</li> </ul>	<p>Якщо пацієнт приймає вориконазол, необхідним є проведення терапевтичного моніторингу побічних реакцій з коригуванням дози, за необхідності.</p>

**Примітка.** ЗТС – ламівудин; COBI – кобіцистат; DRV – дарунавір; EVG – елвітегравір; FTC – емтрицитабін; SMX – сульфаметоксазол; TAF – тенофовіру алафенамід; TDF – тенофовіру дизопроксил фумарат; TMP – триметоприм. Шкалу градації рекомендацій *див.* у розділі «Вступ».

**Таблиця 3. Показання для припинення та поновлення профілактики опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків (останні зміни внесено 1 липня 2021 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)**

ОІ	Показання для припинення первинної профілактики	Показання для поновлення первинної профілактики	Показання для припинення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії	Показання для поновлення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії
Бактеріальні кишкові інфекції: сальмонельоз	Не застосовується.	Не застосовується.	Завершення ефективного лікування інфекції, зумовленої <i>Salmonella</i> , досягнення стійкої вірусологічної супресії на фоні АРТ та кількості клітин CD4 > 200 клітин/мм <sup>3</sup> (СІІ).	Рекомендації відсутні.
Бартонельоз	Не застосовується.	Не застосовується.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тривалість лікування щонайменше 3–4 місяці; та</li> <li>Кількість клітин CD4 &gt; 200 клітин/мм<sup>3</sup> ≥ 6 місяців (СІІ).</li> </ul> <p>Окремі фахівці припиняють лікування лише при зниженні титру <i>Bartonella</i> у чотири рази (СІІ).</p>	Рекомендації відсутні.
Кандидоз шкіри та слизових оболонок	Не застосовується.	Не застосовується.	У разі застосування доцільно припинити після досягнення кількості клітин CD4 > 200 клітин/мм <sup>3</sup> (АІІ).	Рекомендації відсутні.
Кокцидіодомікоз	Кількість клітин CD4 ≥ 250 клітин/мм <sup>3</sup> протягом ≥ 6 місяців (СІІІ).	Поновлення при кількості клітин CD4 < 250 клітин/мм <sup>3</sup> (ВІІІ).	Тільки для пацієнтів з вогнищевою пневмонією, зумовленою кокцидіодомікозом (АІІ): <ul style="list-style-type: none"> <li>За наявності клінічної відповіді на протигрибкову терапію ≥ 12 місяців, при кількості клітин CD4 &gt; 250 клітин/мм<sup>3</sup> та отриманні ефективної АРТ.</li> </ul>	Рекомендації відсутні.

OI	Показання для припинення первинної профілактики	Показання для поновлення первинної профілактики	Показання для припинення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії	Показання для поновлення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слід продовжувати моніторинг виникнення рецидивів із проведенням періодичної рентгенографії грудної клітки і серологічного дослідження на кокцидіодомікоз.</li> </ul> <p>Для пацієнтів з дифузним легневим (ВІІ), дисемінованим не менінгеальним (ВІІІ) або менінгеальним захворюванням (АІІ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продовження супресивної терапії впродовж невизначеного терміну, навіть при підвищенні кількості клітин CD4 на фоні АРТ.</li> </ul>	
Криптококовий менінгіт	Не застосовується.	Не застосовується.	<p>За наявності наступних критеріїв (ВІ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Завершена первинна (індукційна і консолідуюча) терапія; <i>та</i></li> <li>• Отримання підтримувальної терапії протягом щонайменше одного року; <i>та</i></li> <li>• Відсутність симптомів криптококової інфекції; <i>та</i></li> <li>• Кількість клітин CD4 <math>\geq 100</math> клітин/мм<sup>3</sup> та пригнічення РНК ВІІ у плазмі крові на фоні АРТ.</li> </ul>	Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> (АІІІ).

ОІ	Показання для припинення первинної профілактики	Показання для поновлення первинної профілактики	Показання для припинення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії	Показання для поновлення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії
Ретиніт, зумовлений ЦМВ-інфекцією	Не застосовується.	Не застосовується.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування ЦМВ-інфекції щонайменше 3–6 місяців; кількість клітин CD4 &gt; 100 клітин/мм<sup>3</sup> впродовж 3–6 місяців на фоні АРТ (АІІ).</li> <li>• Терапію можна припинити тільки після консультації з офтальмологом, враховуючи локалізацію уражень, показники зору другого ока та можливість проведення регулярного офтальмологічного контролю.</li> <li>• Після завершення терапії рекомендовано проведення регулярного (тобто кожні 3 місяці) подальшого офтальмологічного спостереження для раннього виявлення рецидиву імунного реконвалесцентного увеїту, а після відновлення імунної системи – щорічно (АІІІ).</li> </ul>	Кількість клітин CD4 < 100 клітин/мм <sup>3</sup> (АІІІ).
Захворювання, зумовлені <i>Histoplasma capsulatum</i>	Кількість клітин CD4 > 150 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж 6 місяців на фоні АРТ (ВІІІ).	Наявність значного ризику розвитку гістоплазмозу; поновлення при кількості клітин CD4 < 150 клітин/мм <sup>3</sup> (СІІІ).	За наявності наступних критеріїв (АІ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отримання терапії із вмістом препаратів групи азолів протягом &gt; 1 року; <i>та</i></li> <li>• Негативний результат культурального дослідження зразків крові; <i>та</i></li> </ul>	Кількість клітин CD4 < 150 клітин/мм <sup>3</sup> (ВІІІ).

OI	Показання для припинення первинної профілактики	Показання для поновлення первинної профілактики	Показання для припинення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії	Показання для поновлення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показник антигену <i>Histoplasma</i> у зразках сироватки крові або сечі нижче за межі виявлення; <i>та</i></li> <li>• Невизначальний рівень вірусного навантаження ВІЛ; <i>та</i></li> <li>• Кількість клітин CD4 &gt;150 клітин/мм<sup>3</sup> впродовж ≥6 місяців на фоні АРТ.</li> </ul>	
Захворювання, зумовлені <i>Iso spor a belli</i>	Не застосовується.	Не застосовується.	Стабільне підвищення кількості клітин CD4 до >200 клітин/мм <sup>3</sup> протягом >6 місяців на фоні АРТ за відсутності ознак інфекції <i>I. belli</i> (ВІІ).	Рекомендації відсутні.
Вісцеральний лейшманіоз (і, можливо, лейшманіоз шкіри у пацієнтів з ослабленим імунітетом за наявності декількох рецидивів)	Не застосовується.	Не застосовується.	Немає єдиної думки щодо термінів припинення вторинної профілактики. Окремі дослідники припускають можливість припинення терапії при збільшенні кількості клітин CD4 до >200–350 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж 3–6 місяців на фоні АРТ, проте інші вважають, що терапію слід продовжувати невизначений час.	Рекомендації відсутні.
Мікроспори діоз	Не застосовується.	Не застосовується.	Відсутність ознак і симптомів неофтальмологічного (ВІІ) або офтальмологічного (СІІ) мікроспори діозу та кількість клітин CD4 >200 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж >6 місяців на фоні АРТ.	Рекомендації відсутні.

OI	Показання для припинення первинної профілактики	Показання для поновлення первинної профілактики	Показання для припинення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії	Показання для поновлення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії
Дисемінована МАС-інфекція	Ініціювання ефективної АРТ (AI).	Кількість клітин CD4 <50 клітин/мм <sup>3</sup> : тільки за відсутності повністю супресивної АРТ (AIII).	За наявності наступних критеріїв (AI): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Завершення терапії тривалістю ≥12 місяців; <i>та</i></li> <li>• Відсутність ознак і симптомів МАС-інфекції; <i>та</i></li> <li>• Збереження (&gt;6 місяців) показника кількості клітин CD4 на рівні &gt;100 клітин/мм<sup>3</sup> на фоні АРТ.</li> </ul>	Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> (AIII).
Пневмоцистна пневмонія	Підвищення кількості клітин CD4 з <200 до >200 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж >3 місяців на фоні АРТ (AI). Можна розглянути при показнику кількості клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм <sup>3</sup> та рівні РНК ВІЛ нижче за межі виявлення впродовж 3–6 місяців (BII).	Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> (AIII). Кількість клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм <sup>3</sup> і визначальний рівень РНК ВІЛ (AIII).	Підвищення кількості клітин CD4 з <200 до >200 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж >3 місяців на фоні АРТ (BII). Можна розглянути при показнику кількості клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм <sup>3</sup> та рівні РНК ВІЛ нижче за межі виявлення впродовж 3–6 місяців (BII).  Якщо ПП діагностовано при кількості клітин CD4 >200 клітин/мм <sup>3</sup> за відсутності АРТ, припинення профілактики можна розглядати після досягнення невизначального рівня РНК ВІЛ впродовж 3–6 місяців (CIII).  Якщо ПП діагностовано при кількості клітин CD4 >200 клітин/мм <sup>3</sup> на фоні АРТ, профілактику ПП слід продовжувати	Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> (AIII). Кількість клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм <sup>3</sup> та визначальний рівень РНК ВІЛ (AIII).

ОІ	Показання для припинення первинної профілактики	Показання для поновлення первинної профілактики	Показання для припинення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії	Показання для поновлення вторинної профілактики/ постійної підтримувальної терапії
			протягом усього життя, незалежно від підвищення показника кількості клітин CD4 на фоні АРТ (ВІІ).	
Таларомікоз (пеніциліоз)	Кількість клітин CD4 >100 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж >6 місяців на фоні АРТ (ВІІ). <i>Або</i> Стійка вірусологічна супресія ВІЛ впродовж >6 місяців (ВІІІ).	Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> (ВІІІ) за умови неможливості отримання АРТ або при невдачі лікування з відсутністю ефективних варіантів АРТ та проживанні чи плануванні подорожі до ендемічного регіону.	Кількість клітин CD4 >100 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж ≥6 місяців на фоні АРТ (ВІІ). <i>Або</i> Стійка вірусологічна супресія ВІЛ впродовж >6 місяців (ВІІІ).	Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> (ВІІІ).
Токсоплазмозний енцефаліт	Підвищення кількості клітин CD4 до >200 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж >3 місяців на фоні АРТ (АІ). Можна розглянути при показнику кількості клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм <sup>3</sup> та рівні РНК ВІЛ нижче за межі виявлення впродовж 3–6 місяців (ВІІ).	Кількість клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> (АІІІ). Кількість клітин CD4 на рівні 100–200 клітин/мм <sup>3</sup> та визначальний рівень РНК ВІЛ (АІІІ).	Успішне завершення початкової терапії, отримання підтримувальної терапії, відсутність ознак і симптомів ТЕ, кількість клітин CD4 >200 клітин/мм <sup>3</sup> впродовж >6 місяців на фоні АРТ (ВІ).	Кількість клітин CD4 <200 клітин/мм <sup>3</sup> (АІІІ).

Примітка. Шкалу градації рекомендацій див. у розділі «Вступ».



#### **Таблиця 4. Значущі фармакокінетичні взаємодії лікарських засобів, які застосовують для лікування або профілактики опортуністичних інфекцій**

*(останні зміни внесено 8 березня 2023 року; документ переглянуто 8 березня 2023 року)*

У цій таблиці наведено інформацію для клініцистів щодо відомих або підозрюваних фармакокінетичних взаємодій між лікарськими засобами, які зазвичай використовують для лікування чи профілактики ВІЛ-асоційованих ОІ або для лікування ВІЛ-інфекції.

Клініцистам слід ознайомитися з таблицями [взаємодії лікарських засобів](#) Настанови із застосування антиретровірусних препаратів у дорослих і підлітків з ВІЛ» для оцінювання ризику потенційної взаємодії між препаратами для лікування ОІ та АРВІП.

У даній таблиці широко використовують дві рекомендації, коли одночасне застосування двох лікарських засобів може призвести до несприятливих наслідків. Визначення цих термінів, які використовують у стовпчику «Рекомендації», наведено нижче.

- **Слід уникати одночасного застосування.**

Свідчить про наявність переконливих доказів або ймовірність того, що лікарська взаємодія призведе до виникнення:

- 1) вираженого зниження концентрації одного чи обох лікарських засобів, що може призвести до неефективності одного чи обох лікарських засобів; *або*
- 2) підвищення концентрації одного чи обох лікарських засобів, що може призвести до надмірного ризику виникнення токсичності, якого не можна уникнути за допомогою модифікації дозування одного чи обох лікарських засобів.

- **За можливості, слід уникати одночасного застосування.**

Існує ризик виникнення значущої фармакокінетичної взаємодії. Проте одночасне застосування лікарських засобів може бути необхідним за відсутності інших прийнятних варіантів, які б забезпечили більш сприятливе співвідношення ризику і користі. За результатами терапевтичного моніторингу дії препарату, якщо можливе його проведення, ймовірно, знадобиться коригування дозування. За наявності інших, більш прийнятних варіантів, рекомендовано розглянути можливість зміни компонентів схеми задля призначення ефективнішого та/або безпечнішого режиму.

- **Слід призначати з обережністю.**

Одночасне застосування рекомендовано з обережністю, оскільки:

- 1) при проведенні фармакокінетичних досліджень було виявлено помірний ступінь взаємодії невідомої клінічної значущості; *або*
- 2) виходячи з відомого метаболічного шляху двох препаратів, існує ризик виникнення фармакокінетичної взаємодії невідомої клінічної значущості.

#### **Індукційні взаємодії, пов'язані з рифаміцином**

Антибіотики групи рифаміцину є потужними індукторами фази 1 та фази 2 реакцій метаболізму лікарських засобів. Вони також впливають на різні транспортери. Якщо антибіотики групи рифаміцину необхідно комбінувати з лікарським засобом, що може з ними взаємодіяти, рекомендовано проводити ретельний моніторинг показників клінічної ефективності препарату при одночасному застосуванні. Результати терапевтичного моніторингу дії препарату, за можливості його проведення, ймовірно, свідчатимуть про необхідність коригування дозування.

- *Рифампін (також відомий як рифампіцин).* Взаємодії можуть бути неочевидними впродовж перших декількох днів терапії із застосуванням рифампіцину. Однак при щоденному дозуванні рифампіну індукція ферментів може підвищуватись протягом тижня або більш тривалого періоду. Враховуючи обмежені дані, вищі добові дози рифампіну (наприклад, 1200 мг або більше) призводять до такої ж максимальної індукції, як і нижчі дози, але ефект індукції виникає швидше.

- *Рифабутин*. Загалом, рифабутин як індуктор цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) становить приблизно 40% ефективності рифампіну, але це значення може змінюватись залежно від субстрату та ферментативної реакції.
- *Рифапентин*. Загалом, рифапентин із щоденним прийомом є принаймні таким саме потужним індуктором, як і рифампіцин. Проте потенціальний ризик виникнення лікарської взаємодії з рифапентином при застосуванні один раз на тиждень недостатньо вивчено. При прийомі рифапентину один раз на тиждень, ймовірно, відзначатимуть зниження впливу препаратів, які застосовують одночасно і які є субстратами CYP3A4, причому ступінь залежить від конкретного препарату.

### Фармакодинамічні взаємодії

Фармакодинамічні взаємодії в даній таблиці не розглянуто. Наприклад, більшість класів препаратів, наведених нижче, незалежно один від одного мають ризик подовження інтервалу QTc, зокрема препарати групи азолів, макроліди, деякі АМБП та протималарійні препарати. Одночасне застосування препаратів цих класів може потребувати проведення моніторингу подовження інтервалу QTc, особливо за наявності у пацієнтів факторів ризику, що сприяють цьому.

### Терапевтичний лікарський моніторинг

Медикаментозна взаємодія може вплинути на пероральне всмоктування або системний кліренс лікарських засобів. Одночасно може виникати декілька взаємодій із потенційно протилежними ефектами. За результатами терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ), якщо можливе його проведення, ймовірно, знадобиться коригування дозування у пацієнтів з такими ускладненими випадками. ТЛМ дозволяє клініцисту приймати обґрунтовані індивідуальні рішення щодо коригування дози, які є більш точними, ніж стандартизовані коригування дози на основі очікуваних середніх ефектів. Для препаратів, позначених зірочкою (\*), наявні тести, доступні у США і, зазвичай, у Європі.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
Артеметер/ люмефантрин	Кларитроміцин	↑ впливу люмефантрину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Слід розглянути призначення азитроміцину замість кларитроміцину.
	Еритроміцин	↑ впливу люмефантрину можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Слід розглянути призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Флуконазол	↑ впливу люмефантрину можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність люмефантрину.
	Ізавуконазол	↑ впливу люмефантрину можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність люмефантрину.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Ітраконазол	↑ впливу люмефантрину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність люмефантрину.
	Мефлохін	↓ впливу люмефантрину можливе	Якщо мефлохін вводять безпосередньо перед застосуванням артеметеру/ люмефантрину, слід контролювати зниження ефективності артеметеру/ люмефантрину та рекомендувати прийом із їжею.
	Посаконазол	↑ впливу люмефантрину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність люмефантрину.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу артеметеру, ДНА та люмефантрину очікуване	Слід призначати з обережністю і проводити моніторинг ефективності протималярійного препарату.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC артеметеру на 89% ↓ AUC ДНА на 85% ↓ AUC люмефантрину на 68%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу артеметеру, ДНА та люмефантрину очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Вориконазол	↑ впливу люмефантрину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність люмефантрину.
Атоваквон	Доксициклін	↓ концентрації атоваквону на 40% при застосуванні з тетрацикліном; результати дослідження взаємодії з доксицикліном відсутні	Рекомендації з коригування дози не визначено; при одночасному застосуванні слід проводити моніторинг щодо зниження ефективності атоваквону. Рекомендовано приймати атоваквон з жирною їжею.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ C <sub>ss</sub> атоваквону на 34% ↓ C <sub>ss</sub> рифабутину на 19%	Рекомендації з коригування дози не визначено; при одночасному застосуванні слід проводити моніторинг щодо зниження ефективності атоваквону. Рекомендовано приймати атоваквон з жирною їжею.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ C <sub>ss</sub> атоваквону на 52% ↑ C <sub>ss</sub> рифампіну на 37%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу атоваквону очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
Бедаквілін	Кларитроміцин	↑ впливу бедаквіліну очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування</b> і розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину.
	Еритроміцин	↑ впливу бедаквіліну можливе	<b>Слід уникати спільного застосування</b> і розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Флуконазол	↑ впливу бедаквіліну можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність бедаквіліну.
	Ізавуконазол	↑ впливу бедаквіліну можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність бедаквіліну.
	Ітраконазол	↑ впливу бедаквіліну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність бедаквіліну. За необхідності одночасного призначення тривалістю >14 днів, необхідно зважити переваги терапії проти ризиків токсичності бедаквіліну.
	Посаконазол	↑ впливу бедаквіліну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність бедаквіліну.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↔ бедаквілін ↓ впливу рифабутину можливе	За необхідності спільного призначення, препарати не слід приймати одночасно; рекомендовано проведення ТЛМ рифабутину з відповідним коригуванням дозування.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC бедаквіліну на 53%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ AUC бедаквіліну на 55% (при щоденному прийомі рифапентину)	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Вориконазол	↑ впливу бедаквіліну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність бедаквіліну.
Каспофунгін	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу каспофунгін у можливе	Слід контролювати ефективність протигрибкової терапії. Дозу не визначено. Слід розглянути можливість підвищення дози каспофунгін у до 70 мг/добу або переведення на інший ехінокандин (наприклад, мікафунгін або анідулафунгін).
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ C <sub>min</sub> каспофунгін у на 30%	При одночасному застосуванні дозу каспофунгін у слід підвищити до 70 мг/добу. Слід розглянути можливість призначення альтернативного ехінокандину (наприклад, мікафунгін у або анідулафунгін у).
	Рифапентин <sup>a</sup>	<i>Рифапентин щоденно</i> ↓ впливу каспофунгін у очікуване <i>Рифапентин щотижнево</i> ↓ впливу каспофунгін у можливе	Слід контролювати ефективність протигрибкової терапії. Дозу не визначено. Слід розглянути можливість підвищення дози каспофунгін у до 70 мг/добу або переведення на інший ехінокандин (наприклад, мікафунгін у або анідулафунгін у).
Хлорохін	Кларитроміцин	↑ впливу хлорохін у очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування</b> і розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину.
	Еритроміцин	↑ впливу хлорохін у можливе	<b>Слід уникати спільного застосування</b> і розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Флуконазол	↑ впливу хлорохін у можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хлорохін у.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Ізавуконазол	↑ впливу хлорохіну можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хлорохіну.
	Ітраконазол	↑ впливу хлорохіну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хлорохіну.
	Посаконазол	↑ впливу хлорохіну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хлорохіну.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу хлорохіну очікуване	Слід проводити моніторинг ефективності хлорохіну.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ впливу хлорохіну очікуване	Слід проводити моніторинг ефективності хлорохіну.
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу хлорохіну очікуване	Слід проводити моніторинг ефективності хлорохіну.
	Вориконазол	↑ впливу хлорохіну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хлорохіну.
	Кларитроміцин	Артемедер/люмефантрин	<i>Див. артемедер/люмефантрин</i>
Бедаквілін		<i>Див. бедаквілін</i>	<i>Див. бедаквілін.</i>
Хлорохін		<i>Див. хлорохін</i>	<i>Див. хлорохін.</i>
Флуконазол		↑ AUC кларитроміцину на 18% ↑ C <sub>min</sub> кларитроміцину на 33%	Пацієнти з нормальною функцією нирок не потребують коригування дози. Слід проводити моніторинг токсичності кларитроміцину.
Ізавуконазол		↑ впливу ізавуконазолу і кларитроміцину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Слід розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність ізавуконазолу і кларитроміцину. Доцільність проведення ТЛМ ізавуконазолу не визначено.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Ітраконазол	↑ впливу ітраконазолу і кларитроміцину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Слід розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність як ітраконазолу, так і кларитроміцину. Рекомендовано проведення ТЛМ ітраконазолу та кларитроміцину із відповідним коригуванням дозування.
	Мефлоксін	↑ впливу мефлохіну очікуване	Слід призначати з обережністю. Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність мефлохіну.
	Посаконазол	↑ впливу кларитроміцину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність кларитроміцину; рекомендовано проведення ТЛМ кларитроміцину із відповідним коригуванням дозування.
	Хінін	↑ впливу хініну очікуване ↑ впливу кларитроміцину можливе	<b>Слід уникати спільного застосування</b> і розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ AUC кларитроміцину на 44%; ↑ AUC 14-ОН на 57% ↑ AUC рифабутину на 76–99% ↑ AUC дезацетил рифабутину на 375%	Слід призначати з обережністю. Рекомендовано розглянути можливість зниження дози рифабутину і проведення моніторингу токсичності рифабутину. Слід розглянути можливість проведення моніторингу концентрації у сироватці крові із відповідним коригуванням дози або оцінити можливість переходу на азитроміцин.



Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ концентрації кларитроміцину на 87% ↑ AUC рифампіну на 60%	<b>Слід уникати спільного застосування</b> і розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину.
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу кларитроміцину очікуване ↑ впливу 14-ОН і рифапентину очікуване	<i>Рифапентин щоденно</i> <b>Слід уникати спільного застосування.</b> <i>Рифапентин щотижнево</i> Слід призначати з обережністю. Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину.  При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність рифапентину та ефективність кларитроміцину; рекомендовано проведення ТЛМ кларитроміцину та рифапентину із відповідним коригуванням дозування.
	Вориконазол	↑ впливу кларитроміцину очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність кларитроміцину; рекомендовано проведення ТЛМ кларитроміцину із відповідним коригуванням дозування.
Дапсон	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ AUC дапсону на 27–40%	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних варіантів дапсону.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ концентрації дапсону у 7–10 разів ↓ періоду напіввиведення дапсону з 24 до 11 годин	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних варіантів дапсону.
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу дапсону очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних варіантів дапсону.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
Доксициклін	Атоваквон	↓ концентрації атоваквону приблизно на 40% при застосуванні тетрацикліну; результати дослідження взаємодії з доксицикліном відсутні	Рекомендації щодо коригування дози не визначено; при одночасному застосуванні атоваквон слід приймати з жирною їжею та контролювати його ефективність.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу доксицикліну можливе	Слід проводити ретельний моніторинг ефективності доксицикліну або розглянути можливість призначення альтернативної терапії.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC доксицикліну на 59%	Слід призначати з обережністю і проводити ретельний моніторинг ефективності доксицикліну або розглянути можливість призначення альтернативної терапії.
	Рифапентин <sup>a</sup>	<i>Рифапентин щоденно</i> ↓ впливу доксицикліну очікуване <i>Рифапентин щотижнево</i> ↓ впливу доксицикліну можливе	Слід призначати з обережністю і проводити ретельний моніторинг ефективності доксицикліну або розглянути можливість призначення альтернативної терапії.
Еритроміцин	Ітраконазол	↑ AUC ітраконазолу на 36% ↑ концентрації еритроміцину можливе	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Артеметер/люмефантрин	<i>Див. артеметер/люмефантрин</i>	<i>Див. артеметер/люмефантрин.</i>
	Бедаквілін	<i>Див. бедаквілін</i>	<i>Див. бедаквілін.</i>
	Хлорохін	<i>Див. хлорохін</i>	<i>Див. хлорохін.</i>
	Флуконазол	↑ впливу еритроміцину можливе	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Ізавуконазол	↑ впливу еритроміцину та ізавуконазолу можливе	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Мефлохін	↑ впливу мефлохіну можливе	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Посаконазол	↑ впливу еритроміцину очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Хінін	↑ впливу хініну очікуване ↑ впливу еритроміцину можливе	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу еритроміцину можливе ↑ впливу рифабутину можливе	Слід призначати з обережністю. Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати ефективність еритроміцину і токсичність рифабутину; рекомендовано проведення ТЛМ рифабутину із відповідним коригуванням дозування.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ впливу еритроміцину очікуване	Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати ефективність еритроміцину.
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу еритроміцину очікуване	Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину. При одночасному застосуванні слід контролювати ефективність еритроміцину.
	Вориконазол	↑ впливу еритроміцину очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
Флуконазол	Кларитроміцин	↑ AUC кларитроміцину на 18% ↑ C <sub>min</sub> кларитроміцину на 33%	Пацієнти з нормальною функцією нирок не потребують коригування дозування. Слід контролювати токсичність кларитроміцину.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Рифабутин <sup>a</sup>	↑ AUC рифабутину на 80% ↔ флуконазол	Слід проводити моніторинг токсичності рифабутину; рекомендовано розглянути можливість проведення моніторингу концентрації рифабутину; може знадобитись зниження дози рифабутину до 150 мг/добу.
	Артеметер/ люмефантрин	<i>Див.</i> артеметер/люмефантрин	<i>Див.</i> артеметер/люмефантрин.
	Бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін.
	Хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін.
	Еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин.
	Мефлохін	↑ впливу мефлохіну можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність мефлохіну.
	Хінін	↑ впливу хініну очікуване ↑ впливу флуконазолу можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хініну та флуконазолу.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC флуконазолу на 23–56%	Слід контролювати ефективність протигрибкового препарату; може знадобитись підвищення дози флуконазолу.
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу флуконазолу очікуване	Слід контролювати ефективність протигрибкового препарату; може знадобитись підвищення дози флуконазолу.
Глекапревір/ пібрентасвір	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу глекапревіру і пібрентасвіру можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних лікарських засобів.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC глекапревіру на 88% ↓ AUC пібрентасвіру на 87%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу глекапревіру та пібрентасвіру очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних лікарських засобів.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	TDF	↑ AUC TFV на 29% при застосуванні схеми EFV/TDF/FTC	Рекомендовано застосування звичайної дози. Слід контролювати функцію нирок або розглянути можливість призначення TAF.
	TAF	↔ концентрації TFV при застосуванні схеми EVG/c/TAF/FTC	Коригування дози не потрібне.
Ізавуконазол	Артеметер/люмефантрин	<i>Див.</i> артеметер/люмефантрин	<i>Див.</i> артеметер/люмефантрин.
	Бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін.
	Хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін.
	Кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин.
	Еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин.
	Мефлохін	↑ впливу мефлохіну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність мефлохіну.
	Хінін	↑ впливу хініну очікуване ↑ впливу ізавуконазолу можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хініну та ізавуконазолу.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу ізавуконазолу очікуване ↑ впливу рифабутину очікуване	Слід розглянути можливість призначення альтернативного лікарського засобу. Якщо альтернативні лікарські засоби недоступні, рекомендовано проведення ретельного моніторингу активності ізавуконазолу і токсичності рифабутину. Рекомендовано проведення ТЛМ рифабутину із відповідним коригуванням дозування.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC ізавуконазолу на 97%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість застосування альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП.
Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу ізавуконазолу очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість застосування альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП.	

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
Ітраконазол	Кларитроміцин	↑ впливу обох лікарських засобів очікуване	Слід проводити моніторинг токсичності як ітраконазолу, так і кларитроміцину. Рекомендовано розглянути можливість проведення моніторингу концентрацій лікарських засобів із відповідним коригуванням дозування. Також слід розглянути можливість переходу на азитроміцин.
	Еритроміцин	↑ AUC ітраконазолу на 36% ↑ впливу еритроміцину можливе	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення азитроміцину замість еритроміцину.
	Артеметер/ люмефантрин	<i>Див. артеметер/люмефантрин</i>	<i>Див. артеметер/люмефантрин.</i>
	Бедаквілін	<i>Див. бедаквілін</i>	<i>Див. бедаквілін.</i>
	Хлорохін	<i>Див. хлорохін</i>	<i>Див. хлорохін.</i>
	Мефлохін	↑ впливу мефлохіну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність мефлохіну.
	Хінін	↑ впливу хініну очікуване ↑ впливу ітраконазолу можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хініну та ітраконазолу; рекомендовано проведення ТЛМ ітраконазолу із відповідним коригування дозування.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC ітраконазолу на 64–88%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП.
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу ітраконазолу очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ AUC ітраконазолу на 70% ↑ впливу рифабутину очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП.
Лінезолід*	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу лінезоліду можливе	Слід проводити моніторинг ефективності лінезоліду.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC лінезоліду на 32%	Слід проводити моніторинг ефективності лінезоліду. Рекомендовано проведення ТЛМ лінезоліду із відповідним коригуванням дозування.
	Рифапентин <sup>a</sup>	<i>Рифапентин щоденно</i> ↓ впливу лінезоліду очікуване <i>Рифапентин щотижнево</i> ↓ впливу лінезоліду можливе	<i>Рифапентин щоденно</i> Слід проводити моніторинг ефективності лінезоліду. Рекомендовано проведення ТЛМ лінезоліду із відповідним коригуванням дозування. <i>Рифапентин щотижнево</i> Слід проводити моніторинг ефективності лінезоліду.
Мефлохін	Артемедер/люмефантрин	<i>Див. артемедер/люмефантрин</i>	<i>Див. артемедер/люмефантрин.</i>
	Кларитроміцин	<i>Див. кларитроміцин</i>	<i>Див. кларитроміцин.</i>
	Еритроміцин	<i>Див. еритроміцин</i>	<i>Див. еритроміцин.</i>
	Флуконазол	<i>Див. флуконазол</i>	<i>Див. флуконазол.</i>
	Ізавуконазол	<i>Див. ізавуконазол</i>	<i>Див. ізавуконазол.</i>
	Ітраконазол	<i>Див. ітраконазол</i>	<i>Див. ітраконазол.</i>
	Посаконазол	↑ впливу мефлохіну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність мефлохіну.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу мефлохіну можливе	Слід проводити моніторинг ефективності мефлохіну.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC мефлохіну на 68%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано призначення альтернативного протималярійного препарату або рифабутину.
Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу мефлохіну очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано призначення альтернативного протималярійного препарату або рифабутину.	



Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Вориконазол	↑ впливу мефлохіну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність мефлохіну.
Посаконазол	Артемедер/люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин.
	Бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін.
	Хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін.
	Кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин.
	Еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин.
	Мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін.
	Хінін	↑ впливу хініну очікуване ↑ впливу посаконазолу можливе	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хініну.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ AUC посаконазолу на 49% ↑ AUC рифабутину на 72%	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід проводити моніторинг концентрації посаконазолу і рифабутину із відповідним коригуванням дозування. Також слід проводити моніторинг клінічної відповіді.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ впливу посаконазолу очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування при лікуванні інвазивних грибкових інфекцій.</b> При одночасному застосуванні для лікування неінвазивних грибкових інфекцій слід проводити ТЛМ посаконазолу із відповідним коригуванням дозування. Також слід проводити моніторинг клінічної відповіді.
Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу посаконазолу очікуване	<i>Рифапентин щоденно</i> <b>Слід уникати спільного застосування.</b> <i>Рифапентин щотижня</i> За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід проводити ТЛМ посаконазолу із відповідним коригуванням дозування. Також слід проводити моніторинг клінічної відповіді.	

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
Хінін*	Кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин.
	Еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин.
	Флуконазол	<i>Див.</i> флуконазол	<i>Див.</i> флуконазол.
	Ітраконазол	<i>Див.</i> ітраконазол	<i>Див.</i> ітраконазол.
	Посаконазол	<i>Див.</i> посаконазол	<i>Див.</i> посаконазол.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ впливу хініну можливе ↑ впливу рифабутину можливе	Слід контролювати ефективність хініну і проводити моніторинг токсичності рифабутину.
	Рифампін <sup>a</sup>	↓ AUC хініну на 75–85%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Рифапентин <sup>a</sup>	↓ впливу хініну очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Вориконазол	↑ впливу хініну очікуване	За можливості, слід уникати одночасного застосування. При одночасному застосуванні слід контролювати токсичність хініну.
Рифабутин	Артемедер/люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин.
	Атоваквон	↓ C <sub>ss</sub> атоваквону на 34% ↓ C <sub>ss</sub> рифабутину на 19%	Рекомендації щодо коригування дози не визначено; при одночасному застосуванні атоваквон слід приймати з жирною їжею та відстежувати зниження його атоваквону.
	Бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін.
	Каспофунгін	<i>Див.</i> каспофунгін	<i>Див.</i> каспофунгін.
	Хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін.
	Кларитроміцин	↓ AUC кларитроміцину на 44% ↑ AUC 14-ОН на 57% ↑ AUC рифабутину на 76–99% ↑ AUC дезацетил рифабутину на 375%	Слід призначати з обережністю. Рекомендовано розглянути можливість зниження дози рифабутину. Слід проводити моніторинг токсичності рифабутину і розглянути можливість проведення моніторингу сироваткових концентрацій із відповідним коригуванням дозування або перехід на азитроміцин.
	Дапсон	<i>Див.</i> дапсон	<i>Див.</i> дапсон.
	Доксициклін	<i>Див.</i> доксициклін	<i>Див.</i> доксициклін.
	Еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин.
	Флуконазол	↑ AUC рифабутину на 80% ↔ флуконазол	Слід призначати з обережністю. Рекомендовано проведення моніторингу токсичності рифабутину. Слід розглянути можливість проведення моніторингу концентрацій рифабутину із відповідним коригуванням дозування. Може знадобитись зниження дози до 150 мг/добу.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Глекапревір/ пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір.
	Ізавуконазол	<i>Див.</i> ізавуконазол	<i>Див.</i> ізавуконазол.
	Ітраконазол	↓ AUC ітраконазолу на 70% ↑ впливу рифабутину можливе	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП.
	Лінезолід	<i>Див.</i> лінезолід	<i>Див.</i> лінезолід.
	Мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін.
	Посаконазол	↓ AUC посаконазолу на 49% ↑ AUC рифабутину на 72%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> При спільному застосуванні слід проводити моніторинг концентрацій посаконазолу та рифабутину із відповідним коригуванням дозування. Також слід проводити моніторинг клінічної відповіді.
	Хінін	<i>Див.</i> хінін	<i>Див.</i> хінін.
	Софосбувір/ велпатасвір	↓ впливу велпатасвіру, софосбувіру очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	TAF	↓ впливу TAF, TFV, TFV-DP очікуване ↑ впливу TFV-DP очікуване на противагу застосуванню TDF окремо	При одночасному застосуванні слід контролювати ефективність лікування ВІЛ та ВГВ.  <b>Примітка.</b> Інтерпретацію екстрапольовано з TAF і рифампіцину ( <i>див.</i> рифампін). FDA рекомендовано уникати спільного застосування.
	TDF	↔ TDF, TFV, TFV-DP	Коригування дози не потрібне.
	Вориконазол	↓ AUC вориконазолу на 79% ↑ AUC рифабутину у 4 рази	Слід розглянути можливість призначення альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП. Можна розглянути спільне застосування за можливості проведення ТЛМ як вориконазолу, так і рифабутину.
Рифапентин	Артемедер/ люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин.
	Атоваквон	<i>Див.</i> атоваквон	<i>Див.</i> атоваквон
	Бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін.
	Каспофунгін	<i>Див.</i> каспофунгін	<i>Див.</i> каспофунгін.
	Хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін.
	Кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин.
	Дапсон	<i>Див.</i> дапсон	<i>Див.</i> дапсон.
	Доксициклін	<i>Див.</i> доксициклін	<i>Див.</i> доксициклін.
	Еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Флуконазол	<i>Див.</i> флуконазол	<i>Див.</i> флуконазол.
	Глекапревір/ пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір.
	Ізавуконазол	<i>Див.</i> ізавуконазол	<i>Див.</i> ізавуконазол.
	Ітраконазол	<i>Див.</i> ітраконазол	<i>Див.</i> ітраконазол.
	Лінезолід	<i>Див.</i> лінезолід	<i>Див.</i> лінезолід.
	Мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін.
	Посаконазол	<i>Див.</i> посаконазол	<i>Див.</i> посаконазол.
	Хінін	<i>Див.</i> хінін	<i>Див.</i> хінін.
	TAF	<i>Рифапентин щоденно</i> ↓ впливу TAF, TFV, TFV-DP очікуване  <i>Рифапентин щотижнево</i> ↔ TAF, TFV, TFV-DP	<i>Рифапентин щоденно</i> <b>Слід уникати спільного застосування.</b>  <i>Рифапентин щотижнево</i> При одночасному застосуванні слід контролювати ефективність лікування ВІЛ та ВГВ.  <b>Примітка.</b> FDA рекомендовано уникати одночасного застосування.
	TDF	↔ TDF, TFV, TFV-DP	Коригування дози не потрібне.
	Софосбувір/ велпатасвір	↓ впливу софосбувіру, велпатасвіру очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Вориконазол	↓ впливу вориконазолу очікуване	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП.
Рифампін (рифампіцин)	Артеметер/ люмефантрин	↓ AUC артеметеру на 89% ↓ AUC DHA на 85% ↓ AUC люмефантрину на 68%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Атоваквон	↓ концентрації атоваквону на 52% ↑ концентрації рифампіну на 37%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	Бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін.
	Каспофунгін	↓ C <sub>min</sub> каспофунгіну на 30%	Дозу каспофунгіну слід підвищити до 70 мг/добу. Рекомендовано розглянути можливість застосування альтернативного ехінокандину (наприклад, мікафунгіну або анідулафунгіну).
	Хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін.
	Кларитроміцин	↓ концентрації кларитроміцину на 87% ↑ AUC рифампіну на 60%	<b>Слід уникати спільного застосування</b> і розглянути можливість призначення азитроміцину замість кларитроміцину.

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Дапсон	↓ концентрації дапсону у 7–10 разів ↓ періоду напіввиведення дапсону з 24 до 11 годин	За можливості, слід уникати одночасного застосування. Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативи дапсону:
	Доксициклін	↓ AUC доксицикліну на 59%	Можливе зниження ефективності доксицикліну; слід проводити ретельний моніторинг терапевтичної невдачі.
	Еритроміцин	<i>Див. еритроміцин</i>	<i>Див. еритроміцин.</i>
	Флуконазол	↓ AUC флуконазолу на 23–56% ↔ рифампіцин	Слід проводити моніторинг ефективності протигрибкової терапії; може знадобитись підвищення дози флуконазолу.
	Глекапревір/ Пібрентасвір	<i>Див. глекапревір/пібрентасвір</i>	<i>Див. глекапревір/пібрентасвір.</i>
	Ізавуконазол	<i>Див. ізавуконазол</i>	<i>Див. ізавуконазол.</i>
	Ітраконазол	↓ AUC ітраконазолу на 64–88%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативного протигрибкового препарату та/або АМБП.
	Лінезолід	<i>Див. лінезолід</i>	<i>Див. лінезолід.</i>
	Мефлохін	<i>Див. мефлохін</i>	<i>Див. мефлохін.</i>
	Посаконазол	↓ концентрації посаконазолу можливе	<b>Слід уникати спільного застосування при лікуванні інвазивних грибкових інфекцій.</b> За неможливості уникнення спільного застосування, слід проводити моніторинг концентрацій посаконазолу із відповідним коригуванням дозування.
	Хінін	<i>Див. хінін</i>	<i>Див. хінін.</i>
	Софосбувір/ велпатасвір	↓ AUC софосбувіру на 72% ↓ AUC велпатасвіру на 82%	<b>Слід уникати спільного застосування.</b>
	TAF	<i>TAF плюс рифампін</i> ↓ AUC TAF на 56% ↓ AUC TFV на 53% ↓ AUC TFV-DP на 36%  Внутрішньоклітинна концентрація TFV-DP у 4,2 рази вища, ніж при застосуванні лише TDF	При одночасному застосуванні слід контролювати ефективність лікування ВІЛ та ВГВ.  <b>Примітка.</b> FDA не рекомендоване одночасне застосування.
	TDF	<i>TDF плюс рифампін в дозі 600 мг/добу</i> ↔ TFV	Коригування дози не потрібне.
	Вориконазол	↓ AUC вориконазолу на 96%	<b>Слід уникати одночасного застосування.</b>
Софосбувір*/ велпатасвір	Рифабутин <sup>a</sup>	<i>Див. рифабутин</i>	<i>Див. рифабутин.</i>
	Рифампін <sup>a</sup>	<i>Див. рифампін</i>	<i>Див. рифампін.</i>

Основний лікарський засіб	Супутній лікарський засіб	Вплив на концентрації основного та/або супутнього лікарського засобу	Рекомендації
	Рифапентин <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифапентин	<i>Див.</i> рифапентин.
	TAF	↑ AUC TFV на 52% (при застосуванні RPV/TAF/FTC разом із SOF/VEL/VOX)	Коригування дози не потрібне.
	TDF	↑ AUC TFV на 35–40% (при застосуванні з EVG/c/FTC або RPV/FTC) ↑ AUC TFV на 81% (при застосуванні з EFV/FTC та SOF/VEL) ↑ AUC TFV на 39% (при застосуванні з DRV/r/FTC та SOF/VEL/VOX)	Слід проводити моніторинг токсичності TDF. Рекомендовано розглянути можливість призначення TAF замість TDF.
Тенофовіру алафенамід*	Глекапревір/пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір.
	Рифабутин <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифабутин	<i>Див.</i> рифабутин.
	Рифампін <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифампін	<i>Див.</i> рифампін.
	Рифапентин <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифапентин	<i>Див.</i> рифапентин.
	Софосбувір/велпатасвір	<i>Див.</i> софосбувір/велпатасвір	<i>Див.</i> софосбувір/велпатасвір.
Тенофовіру дизопроксил фумарат*	Рифабутин <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифабутин	<i>Див.</i> рифабутин.
	Рифампін <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифампін	<i>Див.</i> рифампін.
	Рифапентин <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифапентин.	<i>Див.</i> рифапентин.
	Глекапревір/пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір	<i>Див.</i> глекапревір/пібрентасвір
	Софосбувір/велпатасвір	<i>Див.</i> софосбувір/велпатасвір	<i>Див.</i> софосбувір/велпатасвір.
Вориконазол	Артемедер/люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин	<i>Див.</i> артемедер/люмефантрин.
	Бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін	<i>Див.</i> бедаквілін.
	Хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін	<i>Див.</i> хлорохін.
	Кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин	<i>Див.</i> кларитроміцин.
	Еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин	<i>Див.</i> еритроміцин.
	Мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін	<i>Див.</i> мефлохін.
	Хінін	<i>Див.</i> хінін	<i>Див.</i> хінін.
	Рифабутин <sup>a</sup>	↓ AUC вориконазолу на 79% ↑ AUC рифабутину у 4 рази	<b>Слід уникати спільного застосування.</b> Рекомендовано розглянути можливість призначення альтернативних протигрибкових препаратів та/або АМБП. Можна розглянути спільне застосування за умови доступності ТЛМ як вориконазолу, так і рифабутину.
	Рифампін <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифампін	<i>Див.</i> рифампін.
Рифапентин <sup>a</sup>	<i>Див.</i> рифапентин	<i>Див.</i> рифапентин.	

**Примітка.** 14-ОН – активний метаболіт кларитроміцину; AUC – площа під кривою; C<sub>min</sub> – мінімальна концентрація; C<sub>ss</sub> – концентрація у стані спокою; DHA – дигідроартемізинін; DRV/r – дарунавір/ритонавір; EFV – ефавіренц; EVG/c – елвітегравір/кобіцистат; FTC – емтрицитабін; RPV – рилпівірин; SOF – софосбувір; TAF – тенофовіру алафенамід; TDF – тенофовіру дизопроксил фумарат; ТЛМ – терапевтичний лікарський моніторинг; TFV – тенофовір; TFV-DP – тенофовіру дифосфат; VEL – велпатасвір; VOX – воксилпревір.

<sup>a</sup>*Див.* описання індукційних взаємодій, пов'язаних із рифаміцином, у вступі до таблиці 4 вище.

**Таблиця 5. Поширені або загрозливі для життя побічні реакції,  
пов'язані з лікарськими засобами, які використовують для  
профілактики або лікування опортуністичних інфекцій  
(останні зміни внесено 25 вересня 2023 року;  
документ переглянуто 25 вересня 2023 року)**

Дані цієї таблиці не слід вважати вичерпним переліком всіх можливих побічних реакцій при застосуванні певного лікарського засобу. При лікуванні осіб репродуктивного віку для отримання додаткової інформації щодо потенційних побічних реакцій при використанні цих лікарських засобів під час вагітності *див.* таблицю 7. «Короткий огляд доклінічних даних та результатів досліджень на людині щодо застосування лікарських засобів для лікування опортуністичних інфекцій під час вагітності».

Лікарський засіб	Побічні реакції
Ацикловір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Кристалурія і нефротоксичність на додаток до обструктивної сечокам'яної хвороби, зокрема після швидкого в/в введення препарату у високих дозах. Ризик підвищується при зневодненні або вже наявних порушеннях функції нирок. Для зниження ризику нефротоксичності слід забезпечити в/в регідrataцію.</li> <li>● Нейротоксичність при застосуванні препарату у високих дозах (збудження, сплутаність свідомості, галюцинації, судоми, кома), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю та/або пацієнтів старшого віку.</li> <li>● Тромбофлебіт у місці периферичної в/в інфузії.</li> <li>● Нудота, блювання, головний біль.</li> </ul>
Адефовір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, наявністю супутніх захворювань або при одночасному прийомі інших нефротоксичних препаратів.</li> <li>● Нудота, астенія.</li> </ul>
Альбендазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гепатотоксичність.</li> <li>● Оборотна алопеція.</li> <li>● Нудота, блювання, головний біль і запаморочення.</li> <li>● Пригнічення функції кісткового мозку (як-от панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз і лейкопенія) (у рідкісних випадках). Пацієнти із захворюваннями печінки, включаючи ехінококоз печінки, схильні до більш високого ризику.</li> </ul>
Амікацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність. Для зниження ризику нефротоксичності слід забезпечити в/в регідrataцію.</li> <li>● Ототоксичність (можлива як втрата слуху, так і виникнення вестибулярної токсичності).</li> <li>● Нервово-м'язова блокада, особливо при швидкій інфузії препарату у високих дозах за наявності міастенії або хвороби Паркінсона (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Амфотерицин В у формі дезоксихолату або ліпідного комплексу	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність (менш виражена при застосуванні ліпосомальної форми). Для зниження ризику нефротоксичності слід забезпечити в/в регідrataцію.</li> <li>● Гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія.</li> <li>● Реакції, пов'язані з інфузією, включаючи лихоманку, озноб, тремтіння, біль у боці або спині та гіпотензію (менш виражені реакції при застосуванні ліпосомальної форми).</li> </ul>



Лікарський засіб	Побічні реакції
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбофлебіт.</li> <li>• Підвищення рівня трансаміназ та білірубину.</li> <li>• Головний біль, нудота, блювання і діарея.</li> <li>• Серцева недостатність.</li> <li>• Анемія (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Анідулафунгін	<i>Див. ехінокандини.</i>
Артемедер/ люмефантрин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подовження інтервалу QTc.</li> <li>• Лихоманка, озноб, втомлюваність, артралгія та міалгія.</li> <li>• Головний біль, запаморочення, астения та безсоння.</li> <li>• Нудота, блювання, діарея, біль у животі та анорексія.</li> <li>• Висипання і свербіж.</li> <li>• Відтермінована гемолітична анемія (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Артесунат	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гостра ниркова недостатність з необхідністю проведення гемодіалізу.</li> <li>• Гемоглобінурія та жовтяниця.</li> <li>• Післялікувальний гемоліз, який може потребувати переливання.</li> <li>• Подовження інтервалу QTc і брадикардія.</li> <li>• Реакції гіперчутливості (анафілаксія).</li> <li>• Запаморочення, нудота і блювання.</li> </ul>
Атоваквон	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатотоксичність.</li> <li>• Висипання, нудота, блювання і діарея.</li> <li>• Лихоманка, головний біль і безсоння.</li> </ul>
Атоваквон/прогуаніл	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біль у животі, нудота, блювання, анорексія, діарея, головний біль, астения, запаморочення і висипання.</li> <li>• Оборотно підвищення рівня трансаміназ.</li> </ul>
Азитроміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ототоксичність при тривалому застосуванні.</li> <li>• Гепатотоксичність.</li> <li>• Реакція гіперчутливості.</li> <li>• Нудота, блювання, діарея та біль у животі.</li> <li>• Подовження інтервалу QTc.</li> </ul>
Бензнідазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Світлочутливість та реакція гіперчутливості (включаючи алергічний дерматит, ТЕН та реакцію на препарат з еозинофілією і системними симптомами).</li> <li>• Парестезія і периферична нейропатія, головний біль та безсоння.</li> <li>• Пригнічення функції кісткового мозку.</li> <li>• Ембріофетотоксичність.</li> <li>• Нудота, блювання, біль у животі, анорексія та втрата маси тіла.</li> </ul>
Бедаквілін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подовження інтервалу QTc.</li> <li>• Гепатотоксичність.</li> <li>• Нудота, блювання, анорексія, діарея, підвищення рівня амілази, артралгія, головний біль і шкірні висипання.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
Безлотоксумаб	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Загострення застійної серцевої недостатності.</li> <li>● Нудота, лихоманка та головний біль.</li> </ul>
Бринцидофовір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Підвищення рівня печінкових трансаміназ і білірубіну.</li> <li>● Нудота, блювання і діарея.</li> <li>● Ембріофетотоксичність, чоловіче безпліддя.</li> </ul>
Каспофунгін	<i>Див. ехінокандини.</i>
Хлорохін і гідроксихлорохін	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Слухові та візуальні порушення, включаючи розпливчастий зір. При тривалому застосуванні може виникнути токсичність сітківки.</li> <li>● Подовження інтервалу QTc.</li> <li>● Кардіоміопатія.</li> <li>● Пригнічення функції кісткового мозку та гемоліз.</li> <li>● Психоневрологічні зміни, включаючи екстрапірамідні розлади, суїцидальну поведінку та судомні напади.</li> <li>● Реакція гіперчутливості (включаючи ТЕН, синдром Стівенса–Джонсона та поліморфну еритему).</li> <li>● Тяжка гіпоглікемія, виникнення якої може потребувати коригування дозування антидіабетичних препаратів.</li> <li>● Світлочутливість, свербіж, пігментація шкіри та загострення псоріазу.</li> <li>● Головний біль, нудота, блювання, діарея, анорексія, біль у животі та гепатит.</li> <li>● Нейроміопатія (при тривалому застосуванні може виникнути у рідкісних випадках).</li> </ul>
Цидофовір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність, протеїнурія, азотемія, проксимальна трубчаста дисфункція (нормоглікемічна глікозурія, гіпофосфатемія) та метаболічний ацидоз (включаючи синдром Фанконі). Для зниження ризику нефротоксичності слід забезпечити в/в регідрацію та призначити пероральний пробенецид.</li> <li>● Нейтропенія та анемія.</li> <li>● Офтальмологічна гіпотонія та передній увеїт/ірит.</li> <li>● Існує ризик канцерогенного і тератогенного впливу; можливе виникнення гіпоспермії.</li> <li>● Непереносимість з боку ШКТ і діарея.</li> <li>● Астенія, лихоманка, головний біль і алопеція.</li> <li>● Найбільш поширеними побічними реакціями при спільному застосуванні з пробенецидом є висипання, нудота, блювання, анорексія та загострення подагри.</li> </ul>
Ципрофлоксацин	<i>Див. фторхінолони.</i>
Кларитроміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гепатотоксичність.</li> <li>● Ототоксичність, включаючи оборотну втрату слуху та шум у вухах, при застосуванні препарату у високих дозах або тривалому використанні.</li> <li>● Подовження інтервалу QTc.</li> <li>● Підвищений ризик виникнення серцевих ускладнень або летального наслідку у пацієнтів із кардіологічними захворюваннями.</li> <li>● Діарея.</li> <li>● Головний біль, нудота, блювання, діарея, спазми у животі та дисгевзія.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
Кліндаміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Діарея, включаючи <i>C. difficile</i>-асоційовану діарею і коліт.</li> <li>● Металевий присмак (при в/в інфузії), тромбофлебіт та аритмія при швидкій в/в інфузії.</li> <li>● Реакції гіперчутливості (включаючи синдром Стівенса–Джонсона і ТЕН).</li> <li>● Нудота, блювання, біль у животі та розлади функції печінки.</li> </ul>
Клотримазол (пастилки)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нудота, блювання, анорексія і металевий присмак у роті.</li> </ul>
Циклосерин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Психоневрологічна токсичність, включаючи судоми, психоз, сонливість, сплутаність свідомості, неможливість зосередитися, гіперрефлексію, головний біль, тремор, запаморочення, парез, дизартрію, депресію (із суїцидальною складовою), периферичну нейропатія та судоми (зокрема при застосуванні препарату у високих дозах та за наявності хронічного алкоголізму в анамнезі). Призначення піридоксину.</li> <li>● Реакція гіперчутливості (включаючи синдром Стівенса–Джонсона), алергічний дерматит та висипання.</li> </ul>
Дапсон	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Метгемоглобінемія, гемолітична анемія, нейтропенія та агранулоцитоз. Не слід призначати пацієнтам з помірним та значним дефіцитом ГбФД.</li> <li>● Сульфовий синдром (лихоманка, ексфоліативний дерматит, лімфаденопатія, некроз печінки, гемоліз).</li> <li>● Фототоксичність і тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса–Джонсона і ТЕН).</li> <li>● Медикаментозний червоний вовчак.</li> <li>● Гепатотоксичність та нефротичний синдром.</li> <li>● Периферична нейропатія.</li> <li>● Нудота і анорексія.</li> </ul>
Доксициклін	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Медикаментозний езофагіт/виразка стравоходу.</li> <li>● Внутрішньочерепна гіпертензія.</li> <li>● Світлочутливість та гіперпигментація шкіри.</li> <li>● Тромбофлебіт (при в/в інфузії).</li> <li>● Нудота і блювання.</li> </ul>
Ехінокандини (анідулафунгін, каспофунгін, мікафунгін)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гістамін-асоційовані інфузійні реакції (припливи, висипання, свербіж, гіпотонія та задишка) і тромбофлебіт.</li> <li>● Реакція гіперчутливості (зокрема анафілаксія та анафілактоїдна реакція).</li> <li>● Показники печінкових ферментів поза межами норми і гепатотоксичність.</li> <li>● Гіпокаліємія.</li> <li>● Ембріофетотоксичність.</li> <li>● Діарея, нудота, блювання, лихоманка і головний біль.</li> <li>● Гемоліз (мікафунгін) (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Емтрицитабін	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Головний біль, нудота і діарея.</li> <li>● Гіперпигментація шкіри і висипання (долоні та ступні).</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
Ентекавір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Головний біль, втомлюваність, запаморочення і нудота.</li> </ul>
Етамбутол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Неврит зорового нерва (залежно від дози і тривалості застосування) і периферична нейропатія.</li> <li>● Головний біль, нудота, блювання, анорексія, біль у животі та гіперурикемія/загострення подагри.</li> </ul>
Етіонамід	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Постуральна гіпотензія, гепатотоксичність, гіпотиреоз (за наявності або відсутності зобу) та гіпоглікемія.</li> <li>● Запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, незграбність, порушення зору та депресія. Призначення піридоксину.</li> <li>● Дозозалежні побічні реакції з боку ШКТ, включаючи нудоту, блювання, анорексію, діарею, біль у животі та металевий присмак у роті.</li> <li>● Світлочутливість та тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса–Джонсона, ТЕН та реакцію на препарат з еозинофілією і системними симптомами).</li> <li>● Гінекомастія, акне, випадання волосся та імпотенція.</li> </ul>
Фамцикловір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність (у пацієнтів із захворюванням нирок).</li> <li>● Головний біль, нудота, блювання і діарея.</li> </ul>
Фідаксоміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нудота, блювання і біль в животі.</li> </ul>
Флуцитозин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пригнічення функції кісткового мозку залежно від концентрації (&gt;100 мкг/мл) (анемія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія).</li> <li>● Гепатотоксичність.</li> <li>● Діарея, нудота, блювання і головний біль.</li> <li>● Висипання, свербіж і світлочутливість.</li> </ul>
Флуконазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гепатотоксичність, нудота, блювання, діарея та біль у животі.</li> <li>● Подовження інтервалу QTc.</li> <li>● Оборотна алопеція (при використанні дози <math>\geq 400</math> мг/добу протягом &gt;2 місяців).</li> </ul>
Фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Занепокоєння, безсоння, нічні кошмари, розгубленість, тривожність, параноя, тремор, судоми, галюцинації, депресія, суїцидальні думки, а також спроби скоєння самогубства.</li> <li>● Тендиніт та розрив сухожилля (пов'язаний з віком понад 60 років, одночасним застосуванням кортикостероїдів, наявністю цукрового діабету, а також ниркового, серцевого та легеневого трансплантату).</li> <li>● Діарея, включаючи <i>C. difficile</i>-асоційовану діарею і коліт.</li> <li>● Подовження інтервалу QTc.</li> <li>● Світлочутливість/фототоксичність.</li> <li>● Анемія, тромбоцитопенія та лейкопенія.</li> <li>● Артралгія та міалгія.</li> <li>● Периферична нейропатія та відшарування сітківки.</li> <li>● Гіпер- та гіпоглікемія, включаючи гіпоглікемічну кому.</li> <li>● Нудота, діарея, здуття живота, головний біль, запаморочення і загальне нездужання.</li> <li>● Васкуліт.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Розшарування аорти (у рідкісних випадках).</li> <li>● Підвищення рівня трансаміназ та інтерстиціальний нефрит (у рідкісних випадках).</li> <li>● Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса–Джонсона і ТЕН) (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Фоскарнет	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність і порушення балансу електролітів (гіпокальціємія, гіпомагнезіємія, гіпофосфатемія, гіперфосфатемія, гіпокаліємія). Для зниження ризику нефротоксичності слід забезпечити в/в регідrataцію.</li> <li>● Парестезія та судоми (пов'язані з порушенням балансу електролітів).</li> <li>● Анемія.</li> <li>● Нудота, блювання, анорексія і головний біль.</li> <li>● Виразка статевих органів.</li> <li>● Тромбофлебіт.</li> </ul>
Ганцикловір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія та панцитопенія.</li> <li>● Потенційний ризик канцерогенного і тератогенного впливу та порушення фертильності.</li> <li>● Нефротоксичність.</li> <li>● Нейропатія.</li> <li>● Тромбофлебіт.</li> </ul>
Глекапревір/ пібрентасвір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ризик реактивації ВГВ.</li> <li>● Декомпенсація/недостатність функції печінки у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки.</li> <li>● Помірний головний біль, втомлюваність, нудота і діарея.</li> <li>● Порушення толерантності до глюкози у хворих на цукровий діабет.</li> </ul>
Інтерферон-альфа та пегінтерферон-альфа	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Психоневрологічні реакції (депресія, суїцидальні думки).</li> <li>● Нейтропенія, анемія і тромбоцитопенія.</li> <li>● Грипоподібний синдром (лихоманка, головний біль, втомлюваність, міалгія).</li> <li>● Загострення гепатиту, дисфункція щитовидної залози та алопеція.</li> <li>● Нудота, анорексія, діарея і втрата маси тіла.</li> <li>● Розвиток або загострення аутоімунних захворювань і виникнення зорових ефектів (крововиливи у сітківку, обструкція артерій або вен сітківки та "ватні плями" на сітківці).</li> <li>● Ішемічні та геморагічні цереброваскулярні ускладнення, порушення функції серцево-судинної і легеневої систем, гіпер- та гіпоглікемія, цукровий діабет, тяжка інфекція і коліт.</li> <li>● Реакція гіперчутливості.</li> </ul>
Ізавуконазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гепатотоксичність і жовчнокам'яна хвороба.</li> <li>● Інфузійні реакції (гіпотонія, задишка, озноб, запаморочення, парестезія та гіпестезія).</li> <li>● Реакції гіперчутливості (включаючи синдром Стівенса–Джонсона).</li> <li>● Ембріофетотоксичність.</li> <li>● Скорочення інтервалу QT.</li> <li>● Нудота, блювання, діарея, головний біль, гіпокаліємія, задишка та кашель.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
Ізоніазид	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гепатотоксичність і безсимптомне підвищення рівня ферментів амінотрансферази.</li> <li>● Периферична нейропатія, парестезія, судоми та неврит зорового нерва. Призначення піридоксину.</li> <li>● Нудота, діарея та припливи.</li> <li>● Артралгія та подібний до вовчака синдром.</li> <li>● Психоз (у рідкісних випадках).</li> <li>● Реакція гіперчутливості (включаючи ТЕН та реакцію на препарат з еозинофілією і системними симптомами) (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Ітраконазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Застійна серцева недостатність, набряки та гіпокаліємія.</li> <li>● Подовження інтервалу QTc.</li> <li>● Гепатотоксичність.</li> <li>● Втрата слуху.</li> <li>● Невропатія.</li> <li>● Гінекомастія.</li> <li>● Нудота, блювання, діарея та біль у животі.</li> </ul>
Ламівудин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нудота і блювання.</li> </ul>
Левофлоксацин	<i>Див. фторхінолони.</i>
Лінезолід	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія (особливо при лікуванні тривалістю понад 2–4 тижні та супутній нирковій недостатності).</li> <li>● Периферична нейропатія та неврит зорового нерва на фоні тривалої терапії.</li> <li>● Нудота, блювання, діарея і головний біль.</li> <li>● Серотоніновий синдром (у рідкісних випадках).</li> <li>● Судоми (у пацієнтів з нападами в анамнезі або за наявності факторів ризику судом) (у рідкісних випадках).</li> <li>● Лактоацидоз, гіпоглікемія та гіпонатріємія (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Мефлохін	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Депресія, психічні розлади, тривожність, збудження, запаморочення, головний біль, безсоння і незвичні сновидіння.</li> <li>● Подовження інтервалу QTc та аритмія (екстрасистолія та синусова брадикардія).</li> <li>● Агранулоцитоз та апластична анемія.</li> <li>● Нудота, блювання, діарея та біль в епігастральній ділянці.</li> </ul>
Мікафунгін	<i>Див. ехінокандини.</i>
Міконазол (защічні таблетки)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дисгевзія, діарея, нудота, блювання, біль у верхній частині живота та головний біль.</li> <li>● Місцеві реакції (дискомфорт у роті, печіння, біль, виразка язика/ротової порожнини, свербіж ясен, набряк і сухість у роті).</li> <li>● Реакція гіперчутливості (може виникати у пацієнтів з відомою реакцією гіперчутливості до концентрату молочних продуктів).</li> </ul>
Мілтефозин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність та підвищення рівнів трансамінази і білірубіну.</li> <li>● Дегенерація сітківки.</li> <li>● Лейкоцитоз і тромбоцитопенія.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ембріофетотоксичність та порушення фертильності, біль у мошонці та порушення еякуляції.</li> <li>● Нудота, блювання, діарея, анорексія, головний біль і заколисування.</li> <li>● Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса–Джонсона).</li> </ul>
Моксифлоксацин	<i>Див. фторхінолони.</i>
Ніфуртимокс	<ul style="list-style-type: none"> <li>● У пацієнтів з черепно-мозковою травмою, судомами, психіатричним захворюванням і значними поведінковими змінами в анамнезі можливе погіршення стану.</li> <li>● Блювання, біль у животі, головний біль, зниження апетиту, втрата маси тіла, нудота, пірексія, висипання, полінейропатія, безсоння, запаморочення та вертиго.</li> <li>● Існує ризик канцерогенного і тератогенного впливу та порушення фертильності.</li> <li>● Реакція гіперчутливості з гіпотонією, ангіоневротичним набряком, задишкою, свербіжем, висипаннями або іншими тяжкими шкірними реакціями.</li> </ul>
Нітазоксанид	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нудота, блювання, діарея, біль у животі, головний біль і хроматурія.</li> </ul>
Ністатин (пероральна форма)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Неприємний присмак, нудота, блювання, анорексія і діарея.</li> </ul>
Паромоміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нудота, блювання, спазми у животі, анорексія, висипання і головний біль.</li> <li>● Нефротоксичність (у рідкісних випадках). При запаленні кишківника і нирковій недостатності ризик може бути більш значим.</li> </ul>
Пеніцилін G	<p><i>Усі препарати пеніциліну G</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Підвищена чутливість (негайні або віддалені реакції, включаючи анафілаксію), пригнічення функції кісткового мозку, нудота, блювання, діарея та медикаментозна лихоманка.</li> <li>● Реакція Яриша-Герксгеймера при лікуванні сифілісу (найчастіше відзначають в осіб з раннім сифілісом, високими показниками нетрепонемних титрів антитіл та наявністю попереднього лікування пеніциліном в анамнезі).</li> </ul> <p><i>Бензатин пеніцилін G</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Реакції на в/м ін'єкції (біль та еритема), прокаїнові нейропсихіатричні реакції (при застосуванні у високих дозах) та нервово-судинні ураження (через помилкове в/в введення замість в/м).</li> </ul> <p><i>Водний кристалічний пеніцилін G (в/в)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Тромбофлебіт.</li> <li>● Нейротоксичність при застосуванні у високих дозах (особливо у пацієнтів з нирковою дисфункцією) та гіперкаліємія або гіпернатріємія при застосуванні у високих дозах (залежно від форми випуску).</li> </ul>
Пентамідин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нефротоксичність, пов'язана з інфузією гіпотензія, тромбофлебіт.</li> <li>● Подовження інтервалу QTc, аритмії (включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу «пірует») та порушення балансу електролітів.</li> <li>● Гіпоглікемія, гіперглікемія та цукровий діабет.</li> <li>● Гепатотоксичність і непереносимість з боку ШКТ.</li> </ul>



Лікарський засіб	Побічні реакції
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкопенія і тромбоцитопенія.</li> <li>• Ембріотоксичність.</li> <li>• Висипання.</li> <li>• Панкреатит (у рідкісних випадках).</li> </ul> <p><i>Аерозольна терапія</i> Бронхоспазм, кашель, задишка, тахіпное і металевий смак у роті.</p>
Посаконазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатотоксичність, подовження інтервалу QTc та гіпокаліємія.</li> <li>• Псевдогіперальдостеронізм (гіпокаліємія та гіпертонія).</li> <li>• Нудота, блювання, діарея, біль у животі та головний біль.</li> </ul> <p><i>В/в інфузія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбофлебіт, погіршення функції нирок при в/в введенні препарату (особливо у пацієнтів з рШКФ &lt; 50 мл/хв, як зазначено в інструкції до застосування; проте, за результатами обсерваційних досліджень щодо в/в застосування вориконазолу, було висунуто припущення, що такий ефект може бути не критичним).</li> </ul>
Примахін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метгемоглобінемія, гемолітична анемія (слід застосовувати з обережністю у хворих з дефіцитом ГбФД легкого/середнього ступеня тяжкості; не слід застосовувати при значному дефіциті ГбФД), лейкопенія і нейтропенія.</li> <li>• Подовження інтервалу QTc.</li> <li>• Спазми у животі, нудота, блювання і запаморочення.</li> </ul>
Піразинамід	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатотоксичність.</li> <li>• Поліартралгія та міалгія.</li> <li>• Гіперурикемія/загострення подагри.</li> <li>• Тромбоцитопенія і сидеробластна анемія.</li> <li>• Нудота, блювання, припливи, висипання і світлочутливість.</li> </ul>
Піриметамін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейтропенія, тромбоцитопенія та мегалобластна анемія. Призначення лейковорину.</li> <li>• Анорексія, блювання і висипання.</li> </ul>
Хінін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подовження інтервалу QTc та порушення серцевого ритму.</li> <li>• Цинхонізм (шум у вухах, запаморочення та погіршення зору).</li> <li>• Гемолітична анемія (особливо у пацієнтів з дефіцитом ГбФД), тромбоцитопенія та агранулоцитоз.</li> <li>• Погіршення зору (світлобоязнь, змінене сприйняття кольору та сліпота).</li> <li>• Реакції гіперчутливості (включаючи синдром Стівенса–Джонсона і ТЕН).</li> <li>• Гіпоглікемія.</li> <li>• Головний біль, нудота, блювання і діарея.</li> </ul>
Рифабутин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увєїт (залежно від концентрації).</li> <li>• Нейтропенія і тромбоцитопенія.</li> <li>• Артралгія.</li> <li>• Гепатотоксичність.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Висипання.</li> <li>● Нудота, блювання, біль у животі, діарея та анорексія.</li> <li>● Червоно-помаранчеве забарвлення рідин організму.</li> </ul>
Рифампін (рифампіцин)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гепатотоксичність (холестатичний гепатит).</li> <li>● Тромбоцитопенія та гемолітична анемія.</li> <li>● Ниркова недостатність.</li> <li>● Реакція гіперчутливості з грипоподібним синдромом.</li> <li>● Інтерстиціальне легенеve захворювання.</li> <li>● Нудота, блювання, анорексія, біль у животі, метеоризм, діарея, головний біль, сплутаність свідомості та припливи, висипання.</li> <li>● Червоно-помаранчеве забарвлення рідин організму.</li> </ul>
Рифапентин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гепатотоксичність.</li> <li>● Анемія, нейтропенія та лімфопенія.</li> <li>● Реакція гіперчутливості.</li> <li>● Артралгія.</li> <li>● Висипання і свербіж.</li> <li>● Нудота, блювання, діарея та анорексія.</li> <li>● Червоно-помаранчеве забарвлення рідин організму.</li> </ul>
Софосбувір/ велпатасвір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ризик реактивації ВГВ.</li> <li>● Головний біль, втомлюваність та анемія (пов'язані зі спільним застосуванням рибавіріну).</li> <li>● Порушення толерантності до глюкози у хворих на цукровий діабет.</li> </ul>
Стрептоміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нейротоксичність, включаючи необоротну ототоксичність (ризик як втрати слуху, так і порушення функції вестибулярного апарату).</li> <li>● Нефротоксичність.</li> <li>● Нервово-м'язова блокада та зупинка дихання (пов'язані з швидкою інфузією аміноглікозиду у великих дозах).</li> </ul>
Сульфадіазин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса–Джонсона, поліморфну еритему і ТЕН) та світлочутливість.</li> <li>● Анемія, нейтропенія, агранулоцитоз та тромбоцитопенія.</li> <li>● Кристалурія (нефролітіаз, сечокам'яна хвороба) і нефротоксичність.</li> <li>● Гепатотоксичність.</li> <li>● Медикаментозна лихоманка.</li> <li>● Периферичний неврит, шум у вухах, запаморочення та безсоння.</li> <li>● Нудота, блювання і головний біль.</li> </ul>
Тафенохін	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Зниження рівня гемоглобіну, метгемоглобінемія та гемолітична анемія. Не слід застосовувати у пацієнтів з дефіцитом ГбФД; може зашкодити плоду і немовляті при грудному вигодовуванні за наявності дефіциту ГбФД.</li> <li>● Психіатричні побічні реакції (у пацієнтів із психіатричними розладами в анамнезі).</li> <li>● Реакція гіперчутливості (ангіоневротичний набряк і кропив'янка).</li> <li>● Порушення функції зору.</li> <li>● Запаморочення, нудота, блювання і головний біль.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
Тековіримат	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Головний біль, нудота, біль у животі та блювання.</li> </ul> <p><i>При в/в застосуванні</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль у місці інфузії, набряк, еритема та екстравазація.</li> <li>● Містить гідроксипропіл-β-циклодекстрин, який може накопичуватися у пацієнтів з порушеннями функції нирок і призводити до ниркової токсичності.</li> </ul>
Тенофовіру дизопроксил фумарат	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ниркова недостатність та синдром Фанконі (проксимальна ниркова тубулопатія з гіпофосфатемією, гіпоурікемією, протеїнурією та нормоглікемічною глікозурією).</li> <li>● Зниження МЩКТ.</li> <li>● Нудота і блювання.</li> </ul>
Тенофовіру алафенамід	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Головний біль, біль у животі, втомлюваність та нудота.</li> <li>● Нижчий рівень ниркової або кісткової токсичності, ніж при застосуванні тенофовіру дизопроксил фумарату.</li> </ul>
Триметоприм-сульфаметоксазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Шкірні реакції (у деяких випадках можливе виникнення синдрому Стівенса–Джонсона, поліморфної еритеми і ТЕН) та світлочутливість.</li> <li>● Анемія, нейтропенія, агранулоцитоз та тромбоцитопенія.</li> <li>● Гепатотоксичність.</li> <li>● Дозозалежне підвищення рівня креатиніну у сироватці крові (без зміни показника рШКФ), інтерстиціальний нефрит, кристалурія (у пацієнтів із зневодненням) та гіперкаліємія (при застосуванні триметоприму у високих дозах).</li> <li>● Гіпоглікемія і гіпонатріємія.</li> <li>● Медикаментозна лихоманка.</li> <li>● Нудота і блювання.</li> <li>● Асептичний менінгіт і панкреатит (у рідкісних випадках).</li> </ul>
Валацикловір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нейротоксичність (як-от збудження, сплутаність свідомості, галюцинації, судоми, кома) при застосуванні препарату у високих дозах, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.</li> <li>● Нефротоксичність.</li> <li>● Нудота, блювання, біль у животі та головний біль.</li> </ul>
Валганцикловір	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пригнічення функції кісткового мозку.</li> <li>● Сплутаність свідомості, лихоманка та тремор.</li> <li>● Нефротоксичність.</li> <li>● Існує ризик канцерогенного і тератогенного впливу та порушення фертильності.</li> <li>● Нудота, блювання і діарея.</li> </ul>
Вориконазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Порушення зору (як-от погіршення зору, змінене сприйняття кольору та/або світлобоязнь).</li> <li>● Неврит зорового нерва (при тривалості лікування &gt;28 днів).</li> <li>● Головний біль, марення, галюцинації, периферична нейропатія (у рідкісних випадках) та енцефалопатія (пов'язана з мінімальним рівнем &gt;5,5 мкг/мл).</li> <li>● Гепатотоксичність.</li> </ul>

Лікарський засіб	Побічні реакції
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подовження інтервалу QTc.</li> <li>• Світлочутливість.</li> <li>• Вориконазол-асоційована шкірна плоскоклітинна карцинома (при тривалому застосуванні).</li> <li>• Лихоманка, нудота, блювання, озноб, тахікардія, периферичні набряки.</li> <li>• Ембріофетотоксичність.</li> <li>• Погіршення стану нігтів і алопеція (при тривалому застосуванні).</li> <li>• Накопичення сульфобутилового ефіру бета-циклодекстринази при внутрішньовенному застосуванні і погіршення функції нирок (особливо у пацієнтів з рШКФ &lt; 50 мл/хв, як зазначено в інструкції до застосування, але дані обсерваційних досліджень свідчать про відсутність такого ризику).</li> </ul>

**Таблиця 6. Рекомендації з дозування лікарських засобів,  
які використовують для лікування і профілактики опортуністичних  
інфекцій, за необхідності коригування дози у пацієнтів  
з нирковою недостатністю  
(останні зміни внесені 25 вересня 2023 року;  
документ переглянуто 25 вересня 2023 року)**

При застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю препаратів, які не мають призводити до ниркової токсичності, дуже важливим є проведення моніторингу накопичення лікарського засобу, що може спровокувати підвищення терапевтичної концентрації і виникнення токсичності. Однак кліренс є лише одним із фармакокінетичних параметрів, які впливають на розподіл лікарського засобу. У пацієнтів з нирковою недостатністю обсяг розподілу препарату також може бути змінений. Крім того, у деяких пацієнтів з ВІЛ або цукровим діабетом відзначають зниження абсорбції певних препаратів при пероральному застосуванні. Тому, хоча застосування препарату може потребувати зниження дози через наявність ниркової недостатності на основі зниження кліренсу (тобто підвищення концентрації), інші фактори, як-от збільшення обсягу розподілу або зниження абсорбції при пероральному застосуванні, можуть призводити до зниження концентрації.

Проведення ТЛМ, за умови доступності та необхідності, може полегшити коригування дозування у цих складних випадках. ТЛМ дозволяє клініцистам приймати обґрунтовані рішення і проводити індивідуалізоване коригування дозування, що є більш точним, ніж стандартизоване коригування дози на основі передбачуваного кліренсу креатиніну. Для препаратів, позначених зірочкою (\*) у таблиці нижче, наявні тести (для клінічних та/або дослідницьких цілей), доступні у США і, зазвичай, у Європі.

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Ацикловір*	В/в дозування • Тяжкий ВПГ: 5 мг/кг, в/в, кожні 8 годин; або • VZV-інфекція: 10 мг/кг, в/в, кожні 8 годин.	25–50	• 100% дози, в/в, кожні 12 годин.
		10–25	• 100% дози, в/в, кожні 24 години.
		<10	• 50% дози, в/в, кожні 24 години.
		Гемодіаліз	• 50% дози, в/в, кожні 24 години; у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу.
	П/о дозування • Оперізуючий герпес: 800 мг, п/о, 5 разів/добу.	10–25	• 800 мг, п/о, кожні 8 годин.
		<10	• 800 мг, п/о, кожні 12 годин.
Адефовір	• 10 мг, п/о, кожні 24 години.	30–49	• 10 мг, п/о, кожні 48 годин.
		10–29	• 10 мг, п/о, кожні 72 години.
		Гемодіаліз	• 10 мг, п/о, щотижня (після гемодіалізу).
Амікацин* (для АМБТ)	• 15 мг/кг/добу, в/в; або • 25 мг/кг три рази на тиждень.	Слід призначати з обережністю для пацієнтів з нирковою недостатністю і ототоксичністю у сімейному анамнезі	• 15 мг/кг два або три рази на тиждень. Рекомендовано проведення ТЛМ з використанням цільової пікової концентрації у 35–45 мкг/мл і мінімальної концентрації <4 мкг/мл для подальшого коригування дозування. У день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу.

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Амфотерицин В*	<ul style="list-style-type: none"> <li>3–6 мг/кг/добу, в/в (у формі ліпідного комплексу); <i>або</i></li> <li>0,7–1,0 мг/кг/добу, в/в (у формі дезоксихолату).</li> </ul>		Коригування дози не потрібне; слід розглянути можливість застосування альтернативних протигрибкових лікарських засобів, якщо під час терапії виникає ниркова недостатність, незважаючи на забезпечення належної регідратації.
Цидофовір	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 мг/кг, в/в, у 1-й день; повторно 5 мг/кг, в/в, у 7-й день; потім – 5 мг/кг, в/в, кожні два тижні (21-, 35-, 49- та 63-й дні тощо).</li> </ul> <p>До кожної дози слід додавати пробенецид і гідратацію сольовим розчином (див. таблицю 2).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рівень креатиніну у сироватці крові до лікування &gt;1,5 мг/дл; <i>або</i></li> <li>CrCl &lt; 55 мл/хв; <i>або</i></li> <li>Протеїнурія &gt; 100 мг/дл (&gt;2+)</li> </ul>	Призначення цидофовіру не рекомендовано, якщо користь не перевищує ризики. <i>Див.</i> «Фармакокінетика цидофовіру при нирковій недостатності і постійному амбулаторному перитонеальному діалізі або гемодіалізі високого потоку» для отримання рекомендацій з коригування дози.
		Підвищення показника креатиніну у сироватці крові на 0,3–0,4 мг/дл вище вихідного рівня	Зниження в/в дози до 3 мг/кг.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Підвищення показника креатиніну у сироватці крові на &gt;0,5 мг/дл вище вихідного рівня; <i>або</i></li> <li>Протеїнурія ≥ 3+</li> </ul>	Припинення терапії.
Ципрофлоксацин*	<ul style="list-style-type: none"> <li>500–750 мг, п/о, кожні 12 годин; <i>або</i></li> <li>400 мг, в/в, кожні 8–12 годин.</li> </ul>	30–50	<ul style="list-style-type: none"> <li>500–750 мг, п/о, кожні 12 годин; <i>або</i></li> <li>400 мг, в/в, кожні 8–12 годин.</li> </ul>
		<30	<ul style="list-style-type: none"> <li>250–500 мг, п/о, кожні 24 години; <i>або</i></li> <li>400 мг, в/в, кожні 24 години.</li> </ul>
		Перитонеальний діаліз або гемодіаліз	<ul style="list-style-type: none"> <li>250–500 мг, п/о, кожні 24 години; <i>або</i></li> <li>200–400 мг, в/в, кожні 24 години (застосовувати після перитонеального діалізу або гемодіалізу).</li> </ul>
Кларитроміцин*	<ul style="list-style-type: none"> <li>500 мг, п/о, кожні 12 годин.</li> </ul>	30–60	Стандартне дозування. При спільному застосуванні з ІІІ або кобіцистатом слід знизити дозування на 50%.
		<30	<ul style="list-style-type: none"> <li>250 мг, п/о, два рази на добу; <i>або</i></li> <li>500 мг, п/о, один раз на добу.</li> </ul> <p>При спільному застосуванні з ІІІ або кобіцистатом слід знизити дозування на 75% (або розглянути можливість альтернативного призначення азитроміцину).</p>

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Циклосерин*	<ul style="list-style-type: none"> <li>10–15 мг/кг/добу, п/о, у двох окремих дозах (максимально 1000 мг/добу), починаючи з 250 мг один раз на добу і підвищуючи дозу із врахуванням переносимості.</li> </ul> Цільова пікова концентрація: 20–35 мкг/мл.	30–80	Стандартне дозування; слід розглянути можливість проведення ТЛМ і моніторингу токсичності.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;50 (без гемодіалізу);</li> <li>або</li> <li>Гемодіаліз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>250 мг, п/о, один раз на добу; <i>або</i></li> <li>500 мг, п/о, три рази на тиждень.</li> </ul> Проведення ТЛМ із коригуванням дозування. Проведення моніторингу токсичності.  Слід призначати з обережністю для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які не перебувають на діалізі.
Емтрицитабін* <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 мг/добу (таблетка), п/о; <i>або</i></li> <li>240 мг/добу (розчин для п/о застосування).</li> </ul>	15–29	<i>Таблетки</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>200 мг кожні 72 години.</li> </ul> <i>Розчин для п/о застосування</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 мг кожні 24 години.</li> </ul>
		<15 (без гемодіалізу)	<i>Таблетки</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>200 мг кожні 96 годин.</li> </ul> <i>Розчин для п/о застосування</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>60 мг кожні 24 години.</li> </ul>
		Гемодіаліз <sup>a</sup> (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу)	<i>Таблетки</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>200 мг кожні 24 години.</li> </ul> <i>Розчин для п/о застосування</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>240 мг кожні 24 години.</li> </ul>
Емтрицитабін*/тенфовіру* алафенамід (КПФД, торгова назва: Дескові) <b>Примітка.</b> Для отримання додаткової інформації щодо дозування <i>див.</i> інструкції до застосування інших комбінованих АРВП, що містять FTC/TAF.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одна таблетка (FTC 200 мг/ TAF 25 мг), п/о, один раз на добу.</li> </ul>	<30 (без гемодіалізу)	Застосування комбінованих препаратів у формі таблеток <b>не рекомендовано.</b>
		Гемодіаліз	Одна таблетка щоденно. У день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу.
Емтрицитабін*/тенфовіру* дизопроксил фумарат (КПФД, торгова назва: Трувада) <b>Примітка.</b> Для отримання додаткової інформації щодо дозування <i>див.</i> інструкції до застосування інших комбінованих АРВП, що містять FTC/TDF.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одна таблетка (FTC 200 мг/ TDF 300 мг), п/о, щоденно.</li> </ul>	30–49	Одна таблетка, п/о, кожні 48 годин (слід проводити моніторинг погіршення функції нирок або розглянути можливість переходу на TAF).
		<30 або гемодіаліз	<b>Не слід застосовувати</b> комбіновані препарати у формі таблеток.  Слід використовувати кожен компонент комбінованого препарату окремо та коригувати дозування відповідно до рекомендацій для окремих лікарських засобів.



Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Ентекавір	<p><i>Стандартне дозування</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 мг, п/о, один раз на добу.</li> </ul> <p><i>При лікуванні ЗТС-рефрактерного ВГВ або декомпенсованого захворювання печінки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 мг, п/о, один раз на добу.</li> </ul>	Від 30 до <50	<p><i>Стандартне дозування</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,25 мг, п/о, кожні 24 години; або</li> <li>• 0,5 мг, п/о, кожні 48 годин.</li> </ul> <p><i>При лікуванні ЗТС-рефрактерного ВГВ або декомпенсованого захворювання печінки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 мг, п/о, кожні 24 години; або</li> <li>• 1 мг, п/о, кожні 48 годин.</li> </ul>
		Від 10 до <30	<p><i>Стандартне дозування</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,15 мг, п/о, кожні 24 години; або</li> <li>• 0,5 мг, п/о, кожні 72 години.</li> </ul> <p><i>При лікуванні ЗТС-рефрактерного ВГВ або декомпенсованого захворювання печінки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,3 мг, п/о, кожні 24 години; або</li> <li>• 1 мг, п/о, кожні 72 години.</li> </ul>
		<10, гемодіаліз або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу)	<p><i>Стандартне дозування</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,05 мг, п/о, кожні 24 години; або</li> <li>• 0,5 мг, п/о, кожні 7 днів.</li> </ul> <p><i>При лікуванні ЗТС-рефрактерного ВГВ або декомпенсованого захворювання печінки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 мг, п/о, кожні 24 години; або</li> <li>• 1 мг, п/о, кожні 7 днів.</li> </ul>
Етамбутол*	<p><i>При лікуванні МАС-інфекції</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 мг/кг/добу, п/о.</li> </ul> <p><i>При лікуванні ТБ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15–25 мг/кг/добу, п/о.</li> </ul> <p>Для отримання додаткової інформації див. таблицю рекомендацій із дозування у розділі «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії ТБ».</p>	<30 або гемодіаліз	Стандартне дозування, п/о, тричі на тиждень (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу).
		Перитонеальний діаліз	Не слід застосовувати у хворих, які перебувають на перитонеальному діалізі. Рекомендовано розглянути альтернативні схеми лікування МАС-інфекції або ТБ (наприклад, призначення моксифлоксацину). Рекомендовано проведення ТЛМ для визначення оптимального дозування.
Етіонамід*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15–20 мг/кг/добу, п/о (зазвичай 250–500 мг, п/о, один або два рази на добу).</li> </ul>	<30 або гемодіаліз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250–500 мг, п/о, один раз на добу.</li> </ul> <p>Слід розглянути проведення ТЛМ.</p>
Фамцикловір*	<p><i>При лікуванні оперізуючого герпесу</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 мг, п/о, кожні 8 годин.</li> </ul> <p><i>При лікуванні ВПГ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 мг, п/о, кожні 12 годин.</li> </ul>	40–59	• 500 мг, п/о, кожні 12 годин.
		20–39	• 500 мг, п/о, кожні 24 години.
		<20	• 250 мг, п/о, кожні 24 години.
		Гемодіаліз	• 250 мг, п/о, після кожного гемодіалізу.

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Флуконазол*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200–1200 мг, п/о або в/в кожні 24 години (дозування та спосіб введення залежить від типу ОІ).</li> </ul>	≤50	Застосування 100% початкової дози з подальшим збереженням до 50% від стандартного дозування, кожні 24 години.
		Гемодіаліз	Застосування 100% початкової дози з подальшим коригуванням до повної дози три рази на тиждень після кожного гемодіалізу.
Флуцитозин*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 мг/кг, п/о, кожні 6 годин.</li> </ul> <p>Для визначення оптимального дозування рекомендовано проведення ТЛМ (пікова концентрація у сироватці крові через 2 години після введення дози: 25–100 мкг/мл). За неможливості проведення ТЛМ, слід контролювати показники розгорнутого аналізу крові двічі на тиждень.</p>	21–40	• 25 мг/кг, п/о, кожні 12 годин.
		10–20	• 25 мг/кг, п/о, кожні 24 години.
		<10	• 25 мг/кг, п/о, кожні 48 годин.
		Гемодіаліз	• 25–50 мг/кг, п/о, кожні 48–72 години (прийом після гемодіалізу).
Фоскарнет	<p><i>Індукційна терапія при ЦМВ-інфекції</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 180 мг/кг/добу, в/в у двох окремих дозах.</li> </ul> <p><i>Підтримувальна терапія при ЦМВ-інфекції або при лікуванні ВПГ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90–120 мг/кг, в/в, один раз на добу.</li> </ul>	Коригування дозування згідно показника CrCl/кг; <i>див.</i> таблицю з рекомендаціями щодо дозування препарату	Коригування дозування згідно показника CrCl/кг; <i>див.</i> таблицю з рекомендаціями щодо дозування препарату.
Ганцикловір*	<p><i>Індукційна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин.</li> </ul>	50–69	• 2,5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин.
		25–49	• 2,5 мг/кг, в/в, кожні 24 години.
		10–24	• 1,25 мг/кг, в/в, кожні 24 години.
		<10 або гемодіаліз	• 1,25 мг/кг, в/в, три рази на тиждень після гемодіалізу.
	<p><i>Підтримувальна терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 мг/кг, в/в, кожні 24 години.</li> </ul>	50–69	• 2,5 мг/кг, в/в, кожні 24 години.
		25–49	• 1,25 мг/кг, в/в, кожні 24 години.
		10–24	• 0,625 мг/кг, в/в, кожні 24 години.
		<10 або гемодіаліз	• 0,625 мг/кг, в/в, три рази на тиждень після гемодіалізу.
Ламівудин <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 мг, п/о, кожні 24 години.</li> </ul>	15–29	• 150 мг, п/о, одноразово, потім – 100 мг, п/о, кожні 24 години.
		5–14	• 150 мг, п/о, одноразово, потім – 50 мг, п/о, кожні 24 години.
		<5 або гемодіаліз	• 50 мг, п/о, одноразово, потім – 25 мг, п/о, кожні 24 години (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу).

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Ламівудин/ тенофовіру дизопроксил фумарат (КПФД, торгова назва: Цимдуо або Теміксис) <b>Примітка.</b> Для отримання додаткової інформації щодо дозування <i>див.</i> інструкції до застосування інших комбінованих АРВП, що містять ЗТС/TDF.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одна таблетка (ЗТС 300 мг/ TDF 300 мг), п/о, кожні 24 години.</li> </ul>	<50	Застосування комбінованого препарату <b>не рекомендовано</b> .
Левофлоксацин*	<ul style="list-style-type: none"> <li>500 мг (низька доза) або 750–1000 мг (висока доза), в/в або п/о, щоденно.</li> </ul>	20–49	<i>Низька доза</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>500 мг одноразово, потім – 250 мг, в/в або п/о, кожні 24 години.</li> </ul> <i>Висока доза</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>750 мг, в/в або п/о, кожні 48 годин.</li> </ul>
		<20, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз або гемодіаліз (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу)	<i>Низька доза</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>500 мг одноразово, потім – 250 мг, в/в або п/о, кожні 48 годин.</li> </ul> Коригування дози можливе за результатами концентрації у сироватці крові. <i>Висока доза</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>750 мг одноразово, потім – 500 мг, в/в або п/о, кожні 48 годин.</li> </ul>
Паромоміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>500 мг, п/о, кожні 6 годин.</li> </ul>	<10	Мінімальна системна абсорбція. Відсутні рекомендації з коригування дозування; у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності слід проводити моніторинг функції нирок і ототоксичності.
Пегінтерферон альфа-2а	<ul style="list-style-type: none"> <li>180 мкг, п/ш, один раз на тиждень.</li> </ul>	<30	<ul style="list-style-type: none"> <li>135 мкг, п/ш, один раз на тиждень.</li> </ul>
		гемодіаліз	<ul style="list-style-type: none"> <li>135 мкг, п/ш, один раз на тиждень.</li> </ul> При виникненні загрозливих для життя побічних реакцій або за наявності відхилень лабораторних показників можна знизити дозу до 90 мкг один раз на тиждень.
Пеніцилін G (калію або натрію)	<i>Нейросифіліс, офтальмологічний сифіліс або отосифіліс</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>3–4 млн одиниць, в/в, кожні 4 години; <i>або</i></li> <li>18–24 млн одиниць, в/в, щоденно, у формі тривалої інфузії.</li> </ul>	10–50	<ul style="list-style-type: none"> <li>2–3 млн одиниць кожні 4 години; <i>або</i></li> <li>12–18 млн одиниць у формі тривалої інфузії.</li> </ul>
		<10	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 млн одиниць кожні 4–6 годин; <i>або</i></li> <li>8–12 млн одиниць у формі тривалої інфузії.</li> </ul>
		Гемодіаліз або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 млн одиниць кожні 4–6 годин; <i>або</i></li> <li>8 млн одиниць у формі тривалої інфузії.</li> </ul>

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Пентамідин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 мг/кг, в/в, кожні 24 години.</li> </ul> При виникненні токсичності можна знизити дозу до 3 мг/кг/добу.	<10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 мг/кг, в/в, кожні 48 годин.</li> </ul>
Посаконазол	<i>В/в</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 мг, двічі на добу у 1-й день, потім – 300 мг, один раз на добу.</li> </ul> <i>Таблетки пролонгованої дії</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 мг, п/о, один раз на добу.</li> </ul> <i>Суспензія для п/о застосування</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 мг, п/о, двічі на добу.</li> </ul>	<50	Відсутні рекомендації з коригування п/о дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю. Більш значну варіабельність концентрації у сироватці крові спостерігають у пацієнтів з CrCl<20 мл/хв. Рекомендовано проведення ТЛМ посаконазолу (терапевтична цільова пікова концентрація має становити принаймні >1,25 мкг/мл). В/в застосування посаконазолу <b>не рекомендовано</b> виробником через потенційний ризик виникнення токсичності при накопиченні сульфобутилового ефіру циклодекстрину (носія в/в лікарського засобу). Проте, за даними обсерваційного дослідження, не було виявлено погіршення функції нирок у пацієнтів з показником CrCl<50 мл/хв при накопиченні сульфобутилового ефіру циклодекстрину. За можливості, пацієнтів з показником CrCl<50 мл/хв рекомендовано перевести на пероральний посаконазол.
Піразинамід*	Рекомендації щодо дозування із врахуванням показників маси тіла <i>див. у розділі «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії туберкульозу».</i>	<30 або гемодіаліз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25–35 мг/кг, тричі на тиждень; застосування після гемодіалізу.</li> </ul>
Хінін сульфат*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 650 мг, сіль (524 мг основи), п/о, кожні 8 годин.</li> </ul>	<10 або гемодіаліз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 650 мг, одноразова доза, потім – 325 мг, п/о, кожні 12 годин.</li> </ul>
Рифабутин*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 мг/кг, п/о, щоденно (стандартна доза 300 мг, п/о, щоденно).</li> </ul>	<30	За наявності підозри щодо виникнення токсичності рекомендовано застосування 50% щоденної дози і проведення ТЛМ рифабутину.

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
	<i>Див. розділ «Інфекції та захворювання, збудниками яких є мікобактерії ТБ» і таблицю взаємодії лікарських засобів у Настанові із застосування АРВП у дорослих та підлітків для коригування дозування з урахуванням взаємодії лікарських засобів.</i>		
Софосбувір*	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 мг, п/о, щоденно.</li> </ul>	<30	Застосування <b>не рекомендовано</b> . У пацієнтів з таким рівнем ниркової недостатності було відзначено підвищення концентрації метаболіту софосбувіру у 20 разів.
Стрептоміцин	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 мг/кг, в/м або в/в, кожні 24 години; <i>або</i></li> <li>25 мг/кг, в/м або в/в, три рази на тиждень.</li> </ul>	Застосування з обережністю у пацієнтів з нирковою недостатністю	ТЛМ більше не доступний. Слід розглянути доцільність призначення альтернативного аміноглікозиду в дозі 15 мг/кг, два–три рази на тиждень (введення після гемодіалізу).
Сульфадіазин	<ul style="list-style-type: none"> <li>1000–1500 мг, п/о, кожні 6 годин (1500 мг кожні 6 годин для пацієнтів з масою тіла &gt;60 кг).</li> </ul>	≤50	Дані відсутні. Слід призначити альтернативну терапію токсоплазмозу.
Тековіримат	<i>В/в</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>від 35 до &lt;120 кг: 200 мг, кожні 12 годин;</li> <li>≥120 кг: 300 мг, кожні 12 годин.</li> </ul>	30–89	Відсутня необхідність коригування дозування. Застосування з обережністю через потенційний ризик накопичення гідроксипропіл-β-циклодекстрину.
		<30	Призначення протипоказано через потенційний ризик накопичення гідроксипропіл-β-циклодекстрину. <b>Примітка.</b> У пацієнтів з показником CrCl<30 можна розглянути в/в застосування тільки за умови, коли очікуване всмоктування препарату при п/о застосуванні буде проблематичним за результатами індивідуального оцінювання ризику після консультації з CDC. У таких випадках слід застосовувати з обережністю, проводити постійний моніторинг функції нирок і якомога швидше перевести пацієнта на пероральну форму препарату.
	<i>П/о</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>від 40 до &lt;120 кг: 600 мг, кожні 12 годин;</li> <li>≥120 кг: 600 мг, кожні 8 годин.</li> </ul>	Будь-який показник рШКФ	Відсутня необхідність коригування дозування.

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
Тенофовіру* алафенамід <b>Примітка.</b> Для отримання додаткової інформації щодо дозування <i>див.</i> інструкції до застосування інших комбінованих АРВП, що містять FTC/TAF.	• 25 мг, п/о, щоденно.	<15	<b>Не рекомендовано.</b>
		<15 на гемодіалізі	Відсутня необхідність коригування дозування. У день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу.
Тенофовіру* дизопроксил фумарат <b>Примітка.</b> Для отримання додаткової інформації щодо дозування <i>див.</i> інструкції до застосування інших комбінованих АРВП, що містять TDF.	• 300 мг, п/о, щоденно.	30–49	• 300 мг, п/о, кожні 48 годин (при лікуванні ВГВ слід розглянути переведення на TAF).
		10–29	• 300 мг, п/о, кожні 72–96 годин (слід розглянути можливість застосування альтернативного лікарського засобу для лікування ВГВ).
		<10 та відсутність діалізу	<b>Не рекомендовано.</b>
		Гемодіаліз	• 300 мг, п/о, щотижнево (застосування після гемодіалізу).
Триметоприм*-сульфаметоксазол	<i>При лікуванні ПП</i> • 5 мг/кг (компонент TMP), в/в, кожні 8 годин; <i>або</i> • дві таблетки TMP-SMX подвійного дозування, кожні 8 годин.	15–30	• 5 мг/кг (TMP), в/в, кожні 12 годин; <i>або</i> • дві таблетки TMP-SMX подвійного дозування, кожні 12 годин.
		<15	• 5 мг/кг (TMP), в/в, кожні 24 години; <i>або</i> • одна таблетка TMP-SMX подвійного дозування, п/о, кожні 12 годин (або дві таблетки TMP-SMX подвійного дозування, кожні 24 години).
		Гемодіаліз	• 5 мг/кг/добу (TMP), в/в; <i>або</i> • дві таблетки TMP-SMX подвійного дозування, п/о, щоденно (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу). Для оптимізації терапії можна розглянути проведення ТЛМ (цільові концентрації TMP: 5–8 мкг/мл).
	<i>Для профілактики ПП</i> • одна таблетка TMP-SMX подвійного дозування, п/о, щоденно; • одна таблетка TMP-SMX подвійного дозування, п/о, три рази на тиждень; <i>або</i> • одна таблетка TMP-SMX, п/о, щоденно.	15–30	Зниження дози на 50% (наприклад, одна таблетка TMP-SMX, п/о, щоденно).
		<15	Зниження дози на 50% або призначення альтернативного препарату.



Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності		
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза	
	<i>При лікуванні ТЕ</i> • 5 мг/кг (компонент ТМР), в/в або п/о, кожні 12 годин.	15–30	• 5 мг/кг (компонент ТМР), в/в або п/о, кожні 24 години.	
		<15	• 5 мг/кг (компонент ТМР), в/в або п/о, кожні 24 години; <i>або</i> • призначення альтернативного препарату.	
	<i>При постійній підтримувальній терапії ТЕ</i> • одна таблетка ТМР-SMX подвійного дозування, двічі на добу; <i>або</i> • одна таблетка ТМР-SMX подвійного дозування, щоденно.	15–30	Зниження дози на 50%.	
		<15	Зниження дози на 50% або призначення альтернативного препарату.	
	<i>Для первинної профілактики токсоплазмозу:</i> • одна таблетка ТМР-SMX подвійного дозування, п/о, щоденно.	15–30	Зниження дози на 50%.	
		<15	Зниження дози на 50% або призначення альтернативного препарату.	
	Валацикловір*	<i>При лікуванні оперізуючого герпесу</i> • 1 г, п/о, три рази на добу.	30–49	• 1 г, п/о, кожні 12 годин.
			10–29	• 1 г, п/о, кожні 24 години.
<10			• 500 мг, п/о, кожні 24 години.	
Гемодіаліз			• 500 мг, п/о, кожні 24 години (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу).	
<i>При лікуванні ВПГ</i> • 1 г, п/о, два рази на добу.  <i>При постійній супресивній терапії герпесу ВПГ</i> • 500 мг, п/о, два рази на добу.		30–49	Відсутня необхідність коригування дозування.	
		10–29	<i>При лікуванні</i> • 1 г, п/о, кожні 24 години. <i>При супресивній терапії</i> • 500 мг, п/о, кожні 24 години.	
		<10	• 500 мг, п/о, кожні 24 години.	
		Гемодіаліз	• 500 мг, п/о, кожні 24 години (у день проведення гемодіалізу застосовувати після діалізу).	
Валганцикловір	<i>Індукційна терапія</i> • 900 мг, п/о, двічі на добу.  <i>Підтримувальна терапія</i> • 900 мг, п/о, щоденно.	40–59	<i>Індукційна терапія</i> • 450 мг, п/о, двічі на добу. <i>Підтримувальна терапія</i> • 450 мг, п/о, щоденно.	
		26–39	<i>Індукційна терапія</i> • 450 мг, п/о, щоденно. <i>Підтримувальна терапія</i> • 450 мг, п/о, кожні 48 годин.	
		10–25	<i>Індукційна терапія</i> • 450 мг, п/о, кожні 48 годин. <i>Підтримувальна терапія</i> • 450 мг, п/о, двічі на тиждень.	



Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
		<10 та відсутність діалізу	<p><i>Індукційна терапія</i>  <b>Не рекомендовано.</b>  Слід замінити на в/в ганцикловір. Можна розглянути застосування 200 мг (порошок для п/о розчину), п/о, тричі на тиждень. При недоступності п/о порошку слід розглянути призначення в дозі 450 мг (таблетки), п/о, тричі на тиждень.</p> <p><i>Підтримувальна терапія</i>  <b>Не рекомендовано.</b>  Слід замінити на в/в ганцикловір. Можна розглянути застосування 100 мг (порошок для п/о розчину), п/о, тричі на тиждень. При недоступності п/о порошку слід розглянути призначення в дозі 450 мг (таблетки), п/о, двічі на тиждень.</p>
		Гемодіаліз	<p><i>Індукційна терапія</i>  <b>Не рекомендовано.</b>  Слід замінити на в/в ганцикловір. Можна розглянути застосування 200 мг (порошок для п/о розчину), п/о, тричі на тиждень після гемодіалізу. При недоступності п/о порошку слід розглянути призначення в дозі 450 мг (таблетки), п/о, тричі на тиждень після гемодіалізу.</p> <p><i>Підтримувальна терапія</i>  <b>Не рекомендовано.</b>  Слід замінити на в/в ганцикловір. Можна розглянути застосування 100 мг (порошок для п/о розчину), п/о, тричі на тиждень після гемодіалізу. При недоступності п/о порошку слід розглянути призначення в дозі 450 мг (таблетки), п/о, двічі на тиждень після гемодіалізу.</p>
Вориконазол*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 мг/кг, в/в, два рази кожні 12 годин, потім – 4 мг/кг, в/в, кожні 12 годин; <i>або</i></li> <li>• 200–300 мг, п/о, кожні 12 годин.</li> </ul>	<50	Застосування в/в вориконазолу не рекомендовано виробником через потенційний ризик токсичності внаслідок накопичення сульфобутилового ефіру циклодекстрину (носія в/в лікарського засобу). Проте, за результатами обсерваційного дослідження, не було виявлено погіршення функції нирок у пацієнтів з показником CrCl<50 мл/хв.

Лікарський засіб	Стандартне дозування	Коригування дози при нирковій недостатності	
		CrCl або рШКФ (мл/хв)	Доза
			За можливості, рекомендовано переведення пацієнтів з показником CrCl < 50 мл/хв на п/о вориконазол. При використанні п/о дозування відсутня необхідність коригування дози. Рекомендовано проведення ТЛМ для коригування дозування.

**Примітка.** ЗТС – ламівудин; COBI – кобіцистат; FTC – емтрицитабін; TAF – тенофовіру алафенамід; TDF – тенофовіру дизопроксил фумарат; КПФД – комбінований препарат з фіксованим дозуванням.

<sup>a</sup>В інструкції до застосування емтрицитабіну (Емтрива) рекомендовано проведення коригування дози для пацієнтів з показником CrCl на рівні 30–49 і для пацієнтів на гемодіалізі. Проте в інструкціях до застосування декількох комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням із вмістом емтрицитабіну (Дескові, Віктарві, Генвоя та Одефсей) рекомендовано застосування стандартної дози (емтрицитабін, 200 мг) один раз на добу у таких пацієнтів (у дні гемодіалізу, після завершення діалізу). У цій таблиці наведено рекомендації щодо дозування комбінованих препаратів.

<sup>b</sup>В інструкції до застосування ламівудину (Епівіру) рекомендовано коригування дозування від 300 до 150 мг/добу для пацієнтів з показником CrCl на рівні 30–49 мл/хв. Проте в інструкціях до застосування декількох комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням із вмістом ламівудину (Елзіком, Довато та Тріумек) рекомендовано не коригувати дозу при показнику CrCl на рівні 30–49 мл/хв. У цій таблиці наведено рекомендації щодо дозування комбінованих препаратів.

#### Розрахунок CrCl

*Для чоловіків*

$$\frac{(140 - \text{вік, роки}) \times \text{маса тіла, кг}}{72 \times \text{креатинін у сироватці крові}}$$

*Для жінок*

$$\frac{(140 - \text{вік, роки}) \times \text{маса тіла, кг} \times 0,85}{72 \times \text{креатинін у сироватці крові}}$$

**Таблиця 7. Короткий огляд доклінічних даних та результатів досліджень на людині щодо застосування лікарських засобів для лікування опортуністичних інфекцій під час вагітності (останні зміни внесено 11 лютого 2020 року; документ переглянуто 11 січня 2023 року)**

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Ацикловір	B	Відсутність тератогенного впливу при застосуванні як у мишей, щурів та кроликів, так і у людини. Значний досвід застосування під час вагітності (zareєстровано >700 випадків застосування у першому триместрі); добре переноситься.	Лікування частих або тяжких спалахів симптоматичного герпесу або вітряної віспи.
Адефовір	C	Відсутність збільшення частоти виникнення випадків вад розвитку при підвищенні дози у 23 рази (щури) і у 40 разів (кролики) за дозування у людини. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності.	<b>Не рекомендовано</b> через обмежені дані при застосуванні під час вагітності. При застосуванні під час вагітності слід повідомити до <a href="#">Реєстру випадків прийому АРВП під час вагітності</a> .
Албендазол	C	Було виявлено ембріотоксичний і тератогенний вплив (вади розвитку скелета) у щурів і кроликів, на відміну від мишей або корів. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності.	Застосування <b>не рекомендовано</b> , особливо у першому триместрі. Початковою терапією мікроспоридіозу під час вагітності має бути АРТ.
Амікацин	C	Відсутність тератогенного впливу у мишей, щурів, кроликів. Існує гіпотетичний ризик виникнення ототоксичності у плода; були повідомлення про такі випадки при застосуванні стрептоміцину, але не при використанні амікацину.	ЛС-ТБ, МАС-інфекції тяжкого перебігу.
Амоксицилін/ амоксицилін-клавуланат та ампіцилін/ сульбактам	B	Відсутність тератогенного впливу у тварин. Значний досвід застосування у жінок під час вагітності свідчить про відсутність підвищення рівня негативного впливу.	Чутливі до лікування бактеріальні інфекції.
Амфотерицин В	B	Відсутність тератогенного впливу у тварин або при застосуванні у людини. Кращий за протигрибкові препарати групи азолів при застосуванні у першому триместрі, якщо прогнозується подібна ефективність.	Задokumentовано випадки застосування при інвазивних грибкових інфекціях.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Препарати п'ятивалентної сурми (стибоглюконат, меглумін)	Не схвалено FDA	Відсутність тератогенного впливу сурми у щурів, курчат, вівець. Зареєстровано три випадки використання у жінок під час вагітності у другому триместрі з хорошим результатом. Проте препарат має маркування з протипоказанням до застосування під час вагітності.	Терапія вісцерального лейшманіозу за відсутності ефективності при застосуванні амфотерицину В або пентамідину.
Артесунат, артеметер, артеметер-люмефантрин	С	Ембріотоксичність, вади розвитку серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату у щурів і кроликів. Ембріотоксичність при застосуванні у мавп. За результатами застосування у вагітних жінок, зокрема у другому і третьому триместрах, не виявлено підвищення рівня негативного впливу.	Рекомендовано ВООЗ для терапії першого ряду у другому/третьому триместрі при лікуванні інфекції <i>P. falciparum</i> і тяжкої малярії. В очікуванні більшого обсягу даних, для лікування малярії у першому триместрі слід використовувати лише за умови недоступності або неефективності інших лікарських засобів. Про випадки застосування протималярійних лікарських засобів під час вагітності слід повідомляти до Реєстру ВООЗ.
Атоваквон	С	Відсутність тератогенного впливу у щурів або кроликів; обмежений досвід застосування у людей.	Альтернативний засіб для лікування ПП, токсоплазмозу, малярії.
Азитроміцин	В	Відсутність тератогенного впливу у тварин. Помірний досвід застосування у жінок під час вагітності свідчить про відсутність негативного впливу.	Лікарський засіб першого ряду для профілактики чи лікування МАС-інфекції (з етамбутолом), інфекції <i>Chlamydia trachomatis</i> під час вагітності.
Азтреонам	В	Відсутність тератогенного впливу у щурів, кроликів. Обмежений досвід застосування у людей, але використання інших бета-лактамних антибіотиків не було пов'язано з небажаними результатами вагітності.	Чутливі до препарату бактеріальні інфекції.
Бедаквілін	В	Відсутність тератогенного впливу у щурів, кроликів. Відсутній досвід застосування у жінок під час вагітності.	При неможливості забезпечення ефективної схеми лікування МЛС-ТБ.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Бензнідазол	Не схвалено FDA	Відсутні результати досліджень на тваринах. Збільшення обсягу хромосомних аберацій у дітей при лікуванні; значущість не доведено. Відсутні дані застосування у жінок під час вагітності.	Не рекомендований для лікування хронічної інфекції <i>T. cruzi</i> під час вагітності. За необхідності призначення лікування гострої або симптоматичної інфекції під час вагітності слід звернутися за консультацією до фахівців.
Боцепревір	B	Відсутність тератогенного впливу у щурів, кроликів. Відсутній досвід застосування у жінок під час вагітності.	На сьогодні під час вагітності лікування ВГС зазвичай не призначають.
Капреоміцин	C	Підвищений рівень виникнення дефектів опорно-рухового апарату у щурів. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності; гіпотетичний ризик виникнення ототоксичності у плода.	Лікування ЛС-ТБ.
Каспофунгін	C	Ембріотоксичний, виникнення дефектів опорно-рухового апарату у щурів, кроликів. Відсутній досвід застосування у людини.	Інвазивний кандидоз або аспергільоз, стійкий до амфотерицину та препаратів групи азолів.
Цефалоспорини	B	Відсутність тератогенного впливу у тварин. Значний досвід застосування у жінок під час вагітності свідчить про відсутність підвищення рівня негативного впливу.	Бактеріальні інфекції; альтернативна терапія MAC-інфекції
Хлорохін	C	Пов'язаний із анофтальмією, мікрофтальмією при застосуванні в ембріотоксичних дозах у тварин. Відсутність підвищеного ризику для жінок під час вагітності при застосуванні у дозах, необхідних для лікування малярії.	Препарат вибору для профілактики малярії і лікування лікарсько-чутливих видів під час вагітності.
Цидофовір	C	Ембріотоксичний і тератогенний (менінгоцеле, дефекти опорно-рухового апарату) у щурів і кроликів. Відсутність досвіду застосування у жінок під час вагітності.	Застосування <b>не рекомендовано</b> .

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Ципрофлоксацин, інші препарати класу хінолонів	C	Випадки артропатії у тварин, які зазнали внутрішньоутробного впливу; відсутність ембріотоксичного або тератогенного впливу у мишей, щурів, кроликів або мавп. За результатами понад 1100 випадків використання хінолонів у жінок під час вагітності не було виявлено виникнення артропатії або вроджених дефектів.	Випадки тяжкої MAC-інфекції; МЛС-ТБ, сибірська виразка, бактеріальні інфекції.
Кларитроміцин	C	Було виявлено серцево-судинні дефекти при застосуванні в одного виду щурів і вовчу пащу у мишей при використанні у високих дозах; відсутність тератогенного впливу у кроликів або мавп. У двох дослідженнях серед людей (>100 випадків застосування під час першого триместру вагітності в кожному) не було виявлено підвищення показників виникнення вроджених дефектів, проте в одному дослідженні було зареєстровано підвищення кількості випадків спонтанних абортів.	Лікування або вторинна профілактика MAC-інфекції за відсутності інших варіантів.
Кліндаміцин	B	Відсутність ускладнень вагітності у дослідженнях на тваринах або серед людей.	Лікування анаеробних бактеріальних інфекцій і застосування спільно з хініном при лікуванні малярії, стійкої до хлорохіну; альтернативний лікарський засіб для вторинної профілактики ТЕ.
Клофазимін	C	Відсутність тератогенного впливу у мишей, щурів або кроликів. Обмежений досвід застосування (19 випадків); не виявлено жодних дефектів розвитку, однак повідомляли про випадки червоно-коричневого забарвлення шкіри у декількох немовлят, які зазнали внутрішньоутробного впливу лікарського засобу.	Відсутність рекомендацій.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Клотримазол (пастилки)	C	Відсутність тератогенного впливу у тварин при застосуванні в дозах, очікуваних для лікування кандидозу ротової порожнини або вагінального кандидозу. Не виявлено підвищення рівня негативного впливу при вагінальному застосуванні.	Лікування і профілактика кандидозу ротової порожнини або вагінального кандидозу.
Циклосерин	C	Відсутність тератогенного впливу у щурів. Відсутні дані досліджень у людей.	Лікування ЛС-ТБ.
Дапсон	C	Відсутні дані досліджень на тваринах. Обмежений досвід застосування у людини свідчить про відсутність тератогенності; може підвищувати рівень білірубіну у новонароджених, призводячи до ризику виникнення ядерної жовтяниці. Зареєстровані випадки гемолітичної анемії у плода/дитини через внутрішньоутробний вплив при лікуванні матері.	Застосування альтернативних схем для первинної або вторинної профілактики ПП.
Дасабувір/ омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір	Не визначено	Відсутність негативного впливу у мишей, щурів, кроликів під час вагітності або у період лактації. Відсутні дані щодо застосування у жінок під час вагітності або годування грудьми.	Призначення під час вагітності <b>не рекомендовано</b> , оскільки рибавірин, рекомендований для одночасного застосування з цим препаратом, протипоказаний при вагітності.
Дифеноксилат	C	Дані обмеженого досвіду застосування у тварин і людини свідчать про відсутність тератогенного впливу.	Симптоматичне лікування діареї.
Доксициклін, інші тетрацикліни	D	При застосуванні тетрациклінів під час вагітності підвищується ризик печінкової токсичності; через потемніння кісток і зубів плода протипоказано застосування під час вагітності.	Відсутність рекомендацій.



Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Елбасвір/ гразопревір	Не визначено	Відсутність негативного впливу у щурів, кроликів під час вагітності або у період лактації. Відсутні дані щодо застосування у жінок під час вагітності або годування грудьми.	Можна розглянути для використання у пацієнтів, які не потребують призначення рибавіріну, у випадках, коли користь прогнозовано переважатиме невизначені ризики. Проте цей препарат не рекомендовано призначати пацієнтам, які потребують застосування рибавіріну через наявність певного підтипу ВГС або резистентність, оскільки рибавірін протипоказаний при вагітності.
Емтрицитабін	В	За обмеженими даними, відсутній негативний вплив при вагітності у тварин і людини.	В межах повністю супресивної комбінованої АРТ для лікування ВІЛ, ВГВ. При застосуванні під час вагітності слід повідомити до <a href="#">Реєстру випадків прийому АРВП під час вагітності</a> .
Ентекавір	С	За результатами досліджень на тваринах можна припустити відсутність тератогенності у людини; проте дані застосування у жінок під час вагітності обмежені.	Не рекомендовано через обмежені дані щодо застосування під час вагітності. Використання в межах повністю супресивної комбінованої АРТ при лікуванні ВІЛ, ВГВ. При застосуванні під час вагітності слід повідомити до <a href="#">Реєстру випадків прийому АРВП під час вагітності</a> .
Еритроміцин	В	Гепатотоксичність при застосуванні еритроміцину естолату під час вагітності; можливе використання інших форм. Відсутні ознаки тератогенності.	Бактеріальні та хламідійні інфекції.
Етамбутол	В	При застосуванні у високих дозах тератогенний у мишей, щурів, кроликів. За даними 320 випадків, відсутні ознаки тератогенного впливу при використанні для лікування ТБ у людей.	Активна форма ТБ і лікування МАС-інфекції; за можливості, слід уникати застосування впродовж першого триместру вагітності.
Етіонамід	С	Підвищений ризик виникнення вроджених дефектів (пупкова грижа, екзенцефалія, вовча паща) у щурів, мишей і кроликів при застосуванні у високих дозах; при застосуванні у звичайних дозах для людей такий ефект не спостерігали. Дані щодо застосування у людей обмежені; зареєстровано випадки дефектів ЦНС.	Активна форма ТБ; за можливості, слід уникати застосування впродовж першого триместру вагітності.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Фамцикловір	B	Відсутність тератогенного впливу у щурів або кроликів; обмежений досвід застосування у людей.	Рецидивний генітальний герпес і первинна інфекція вітряної віспи. При застосуванні під час вагітності слід повідомити до Реєстру випадків прийому фамвіру під час вагітності (1-888-669-6682).
Флуконазол	C	Патологічне окостеніння, структурні дефекти у щурів, мишей при застосуванні у високих дозах. Зареєстровано рідкісні випадки черепно-лицевої, скелетної та інших патологій у п'яти немовлят, народжених чотирма жінками, при тривалому застосуванні під час вагітності; не виявлено підвищення рівня негативного впливу при застосуванні однократної дози у декількох серіях випадків.	Для лікування вагінального кандидозу можна використовувати одноразову дозу, хоча призначення місцевого лікування є кращим варіантом. <b>Не рекомендовано</b> призначення для профілактики на ранніх термінах вагітності. Можна використовувати для лікування інвазивних грибкових інфекцій після завершення першого триместру; за умови отримання подібної ефективності, у першому триместрі слід надавати перевагу призначенню амфотерицину В.
Флуцитозин	C	Розщілина піднебіння та дефекти опорно-рухового апарату у щурів; вовча паща у мишей; відсутність вроджених дефектів у кроликів. Відсутні повідомлення про використання у жінок в першому триместрі вагітності; може метаболізуватися до 5-фторурацилу, який є тератогенним у тварин і, можливо, у людей.	Можливе застосування у випадках загрозливих для життя грибкових інфекцій після завершення першого триместру.
Фоскарнет	C	Дефекти опорно-рухового апарату у щурів, кроликів; гіпоплазія емалі зубів у щурів. Зареєстровано одиничний випадок використання у жінки під час вагітності у третьому триместрі.	Рекомендовано призначення альтернативних лікарських засобів для лікування або вторинної профілактики загрозливої для життя чи зору ЦМВ-інфекції.
Фумагілін	Не схвалено FDA	Повна загибель приплоду або затримка розвитку у щурів, залежно від терміну застосування. Відсутні дані про застосування у жінок під час вагітності.	При офтальмологічному мікроспоридіозі можливе призначення розчину для зовнішнього застосування.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Ганцикловір, валганцикловір	C	Ембріотоксичність у кроликів і мишей; тератогенність у кроликів (вовча паща, анофтальмія, аплазія нирки і підшлункової залози, гідроцефалія). Зареєстровані випадки безпечного використання у жінок під час вагітності після трансплантації, лікування фетального ЦМВ.	Лікування або вторинна профілактика загрозливої для життя або зору ЦМВ-інфекції. Рекомендований для лікування дітей.
Глекапревір/ пібрентасвір	Не визначено	Відсутність негативного впливу глекапревіру при застосуванні у шурів або пібрентасвіру при використанні у мишей, кроликів під час вагітності та лактації. Відсутні дані щодо застосування у жінок під час вагітності або годування грудьми.	Можна розглядати при лікуванні ВГС, якщо користь переважає невідомі ризики.
Імпінем, меропенем	C/B	Відсутність тератогенного впливу у тварин; обмежений досвід застосування у людей.	Тяжкі бактеріальні інфекції.
Іміквімод	B	Відсутність тератогенного впливу у шурів і кроликів; зареєстровано 8 випадків застосування у людини, тільки 2 – у першому триместрі.	Через обмежений досвід застосування рекомендовано призначення інших методів лікування, як-от кріотерапія або використання трихлороцтової кислоти, для видалення бородавок під час вагітності.
Вакцина для профілактики грипу	C	Відсутність тератогенного впливу. Застосування живих вакцин, зокрема інтраназальної вакцини для профілактики грипу, протипоказано під час вагітності.	Всі вагітні жінки мають отримати ін'єкційну вакцинацію для профілактики грипу через підвищений ризик виникнення ускладнень від грипу під час вагітності. Оптимально, ВІЛ-інфіковані жінки мають отримувати АРТ ще до вакцинації для обмеження потенційного підвищення рівня РНК ВІЛ після щеплення.
Інтерферони (альфа, бета, гамма)	C	Абортивний ефект при застосуванні у високих дозах у мавп, мишей; відсутність тератогенного впливу у мавп, мишей, шурів чи кроликів. Зареєстровано близько 30 випадків використання інтерферону-альфа під час вагітності; 14 – у першому триместрі, без підвищення рівня негативного впливу; існує підвищений ризик внутрішньоутробної затримки розвитку.	Не призначений. На сьогодні лікування ВГС зазвичай <b>не рекомендовано</b> під час вагітності.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Ізавуконазол	C	Підвищення показників перинатальної смертності у щурів при дозуванні нижче за рівень впливу у людини. Пов'язані з дозою дефекти опорно-рухового апарату у щурів при дозуванні нижче за рівень впливу у людини. Відсутні дані щодо застосування у жінок під час вагітності або годуванні грудьми.	Слід призначати альтернативні протигрибкові препарати, особливо у першому триместрі вагітності.
Ізоніазид	C	Відсутність тератогенного впливу у тварин. Існує підвищений ризик гепатотоксичності під час вагітності; для попередження нейротоксичності у матері і плода слід призначати профілактично піридоксин в дозі 50 мг/добу.	Активна форма ТБ; профілактика захворювання або моніторинг конверсії шкірного тесту.
Ітраконазол	C	Тератогенний у щурів і мишей при застосуванні у високих дозах. При тривалому застосуванні флуконазолу під час вагітності зареєстровано випадки черепно-лицьових дефектів, патології розвитку опорно-рухового апарату у людини; не виявлено підвищення частоти виникнення вад розвитку у понад 300 дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу ітраконазолу у першому триместрі вагітності.	Тільки у випадках документально підтвердженого системного грибкового захворювання; для профілактики не призначають. Слід розглянути можливість застосування амфотерицину В у першому триместрі, якщо очікується подібна ефективність.
Канаміцин	D	Застосування пов'язано з клишоногістю у мишей, вадами розвитку внутрішнього вуха у більшості видів. Втрата слуху у 2,3% із 391 дитини після тривалого внутрішньоутробного впливу.	ЛС-ТБ.
Кетоконазол	C	Тератогенний у щурів; підвищення частоти випадків внутрішньоутробної смерті у мишей, кроликів.	Відсутні показання.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
		Пригнічує синтез андрогенів і кортикостероїдів; може впливати на розвиток статевих органів у плода чоловічої статі; зареєстровано випадки розвитку черепно-лицевих дефектів, патології опорно-рухового апарату у людини при тривалому внутрішньоутробному застосуванні флуконазолу під час вагітності.	
Ламівудин	C	Відсутність тератогенного впливу у тварин. За даними Реєстру випадків прийому АРВП під час вагітності, відсутність тератогенного впливу серед >3700 випадків застосування у першому триместрі вагітності	АРТ та лікування ВГВ; призначення лише на фоні повністю супресивної комбінованої АРТ. При застосуванні під час вагітності слід повідомити до <a href="#">Реєстру випадків прийому АРВП під час вагітності</a> .
Ледіпасвір/софосбувір	B	Відсутність тератогенного впливу у щурів або кроликів. Відсутній досвід застосування у жінок під час вагітності.	Лікування ВГС зазвичай не призначають під час вагітності.
Лейковорин (фолієва кислота)	C	Запобігає розвитку вроджених дефектів, пов'язаних із застосуванням вальпроєвої кислоти, метотрексату, фенітоїну, аміноптерину при моделюванні на тваринах. Відсутні докази шкідливого впливу при застосуванні у жінок під час вагітності.	Призначення з піриметаміном за неможливості уникнення застосування піриметаміну.
Лінезолід	C	Відсутність тератогенного впливу у тварин. Прогнозують зниження маси тіла плода і показників виживаності при застосуванні у людини, що може бути пов'язано з материнською токсичністю. Обмежений досвід застосування у людини.	Тяжкі бактеріальні інфекції.
Лоперамід	B	Відсутність тератогенного впливу у тварин. За результатами одного дослідження, не було виявлено будь-якого підвищення частоти виникнення вроджених	Симптоматичне лікування діареї після завершення першого триместру вагітності.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
		дефектів у дітей, народжених у 89 жінок, які приймали лікарський засіб впродовж першого триместру вагітності; натомість дані іншого дослідження свідчать про підвищений ризик гіпоспадії при застосуванні у першому триместрі вагітності, але ці результати потребують підтвердження.	
Мефлохін	C	Дані застосування як у тварин, так і у людей свідчать про відсутність підвищеного ризику виникнення вроджених дефектів, але частота викиднів і мертвонародження може підвищуватися.	Терапія другого ряду при лікуванні резистентної до хлорохіну малярії під час вагітності при недоступності або непереносимості хініну/кліндаміцину. Щотижневе призначення для профілактики у регіонах з резистентною до хлорохіну малярією.
Меглумін	Не схвалено FDA	<i>Див.</i> «Препарати п'ятивалентної сурми»	Терапія вісцерального лейшманіозу за відсутності ефективності при застосуванні амфотерицину В або пентамідину.
Метронідазол	B	Результати численних досліджень свідчать про відсутність тератогенності. За даними дослідження серед кількох сотень жінок, які застосовували лікарський засіб у першому триместрі вагітності, не виявлено підвищення частоти виникнення вроджених вад.	Анаеробні бактеріальні інфекції, бактеріальний вагіноз, трихомоніаз, лямбліоз, амебіаз.
Мікафунгін	C	Тератогенний у кроликів; відсутній досвід застосування у людини.	<b>Не рекомендовано.</b>
Мілтефозин	Не схвалено FDA	Ембріотоксичний у щурів, кроликів; тератогенний у щурів. Відсутній досвід застосування у людини.	<b>Не рекомендовано.</b>
Ніфуртимокс	Не схвалено FDA	Відсутність тератогенного впливу у мишей і щурів. Збільшення обсягу хромосомних аберацій у дітей при лікуванні; значущість не доведено. Відсутні дані застосування у жінок під час вагітності.	Не призначений для лікування хронічної інфекції; при гострій інфекції або симптоматичній реактивації <i>T cruzi</i> під час вагітності слід отримати консультацію фахівця.
Нітазоксанід	B	Відсутність тератогенного впливу у тварин; відсутні дані застосування у людини.	Тяжкий симптоматичний криптоспоридіоз після першого триместру вагітності.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір	Не визначено	Відсутність негативного впливу у мишей, щурів, кроликів під час вагітності або у період лактації. Відсутні дані щодо застосування у жінок під час вагітності або годування грудьми.	Рибавірин, рекомендований до застосування з цим препаратом, протипоказаний при вагітності, тому призначення лікування під час вагітності <b>не рекомендовано</b> .
Парааміно-саліцилова кислота	C	В одному дослідженні у щурів було виявлено дефекти потиличної кістки; не виявлено тератогенного впливу у кроликів. В одному дослідженні повідомляли про підвищений ризик розвитку вроджених дефектів кінцівок і вух у 143 немовлят після застосування препарату у першому триместрі вагітності; проте в інших дослідженнях не було виявлено розвиток специфічних дефектів та підвищення частоти їх виникнення.	ЛС-ТБ.
Паромоміцин	C	Відсутність тератогенного впливу у мишей і кроликів. Обмежений досвід застосування у людей, але через недостатній рівень пероральної абсорбції виникнення токсичності й тератогенності є малоймовірним.	Кишковий амебіаз; можливо, криптоспоридіоз.
Пеніцилін	B	Відсутність тератогенного впливу у декількох видів тварин. Значний досвід застосування у жінок під час вагітності свідчить про відсутність тератогенності, інших несприятливих наслідків.	Сифіліс, інші чутливі бактеріальні інфекції.
Пентамідин	C	Ембріоцидний, але з відсутністю тератогенного впливу, у щурів, кроликів при системному застосуванні. Обмежений досвід системного застосування під час вагітності.	Альтернативна терапія ПП і лейшманіозу.



Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Піперацилін-тазобактам	B	За даними незначної кількості досліджень, відсутність тератогенного впливу у тварин. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності, але загалом пеніцилін вважають безпечним.	Бактеріальні інфекції.
Пневмококова вакцина	C	Відсутні дані досліджень у тварин під час вагітності. Полісахаридні вакцини зазвичай вважають безпечними для застосування під час вагітності. Було відзначено добру переносимість у дослідженнях в третьому триместрі вагітності.	Початкова або бустерна доза для профілактики інвазивних пневмококових інфекцій. Для обмеження потенційного підвищення рівня РНК ВІЛ після щеплення ВІЛ-інфіковані вагітні жінки мають отримувати АРТ до вакцинації.
Пододілін, пододілокс	C	Підвищення рівня ембріональної і фетальної смертності у щурів, мишей, але відсутній тератогенний вплив. Зареєстровані випадки материнської і фетальної смертності після використання пододілінової смоли у жінок під час вагітності; відсутність явного підвищення показників виникнення вроджених вад при застосуванні у першому триместрі вагітності.	Через наявність альтернативних методів лікування гострих кондилом під час вагітності використання <b>не рекомендовано</b> ; випадкове застосування на ранніх термінах вагітності не є показанням для переривання вагітності.
Посаконазол	C	Ембріотоксичний у кроликів; тератогенний у щурів при введенні в дозах, які забезпечували концентрацію, еквівалентну до такої у людини. Відсутній досвід застосування у жінок під час вагітності.	<b>Не рекомендовано.</b>
Преднізон	B	Дозозалежний підвищений ризик виникнення вовчої пащі у мишей, кроликів, хом'яків; дозозалежний підвищений ризик виникнення патології статевих органів у мишей. У людей було отримано суперечливі дані щодо підвищеного ризику розщеплення піднебіння.	Додаткова терапія при тяжкій ПП; багато інших показань, не пов'язаних із ВІЛ.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
		Ризик затримки розвитку, низької маси тіла при народженні може підвищуватися при тривалому застосуванні; при використанні у третьому триместрі вагітності слід проводити моніторинг гіперглікемії.	
Примахін	C	Відсутні дані щодо застосування у тварин. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності; наявність теоретичного ризику розвитку гемолітичної анемії за умови дефіциту Г6ФД у плода.	Альтернативна терапія при ПП, резистентній до хлорохіну малярії.
Прогуаніл	C	Відсутність тератогенного впливу у тварин. Широко використовується в ендемічних щодо малярії регіонах; відсутність чітко визначеного підвищення ризику негативного впливу.	Альтернативна терапія і профілактика малярії, зумовленої <i>P. Falciparum</i> .
Піразинамід	C	Відсутність тератогенного впливу у щурів, мишей. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності.	Активна форма ТБ.
Піриметамін	C	Тератогенний у мишей, щурів, хом'яків (вовча паща, вади розвитку нервової трубки і патологія кінцівок). Обмежений досвід застосування у людини свідчать про відсутність підвищеного ризику виникнення вроджених дефектів; оскільки препарат є антагоністом фолієвої кислоти, слід використовувати спільно з лейковорином.	Лікування та вторинна профілактика токсоплазмозного енцефаліту; альтернативна терапія при ПП.
Хінідин глюконат	C	Зазвичай вважають безпечним при застосуванні під час вагітності; використання у високих дозах пов'язано з передчасними пологамі. Повідомляли про один випадок ушкодження VIII нерва у плода.	Альтернативна терапія при малярії, контроль аритмії у плода.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Хінін сульфат	C	Застосування у високих дозах, які вважають абортивними, було пов'язано з виникненням вроджених вад розвитку, зокрема із глухотою у людей і тварин. При застосуванні терапевтичних доз не було виявлено підвищеного ризику виникнення дефектів розвитку як у людей, так і у тварин. Слід проводити моніторинг гіпоглікемії.	Лікування резистентної до хлорохіну малярії.
Рибавірин	X	Дозозалежний ризик виникнення численних вад розвитку (черепно-лицьові дефекти, патологія ЦНС, опорно-рухового апарату, анофтальмія) у щурів, мишей, хом'яків при застосуванні у дозах, нижчих за такі для людини. Звіти про лікування впродовж другої половини вагітності у дев'яти жінок свідчать про відсутність негативного впливу; результати застосування у перших 49 випадків з реєстру свідчать про відсутність підвищеного ризику, але кількість даних обмежена.	Протипоказаний на ранніх термінах вагітності; відсутність чітко визначених показань для застосування під час вагітності.
Рифабутин	B	Відсутність тератогенного впливу у щурів і кроликів; не призводить до специфічних ускладнень при застосуванні у жінок під час вагітності.	Лікування або профілактика MAC-інфекції, активна форма ТБ.
Рифампіцин	C	Тератогенний при застосуванні у високих дозах у мишей (вовча паща) і щурів (розщеплення хребта), відсутність подібних ефектів у кроликів. Відсутні чіткі дані щодо тератогенного впливу у людини.	Активна форма ТБ.
Рифапентин	C	Ембріофетальну токсичність з підвищеним ризиком виникнення вад розвитку і втрати плоду відзначено у щурів та кроликів. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності та лактації.	За можливості, призначення альтернативних препаратів під час вагітності.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Симепревір	C	Зниження маси тіла плода і підвищений рівень розвитку патології опорно-рухового апарату у мишей при застосуванні у дозах, що призводять до 4-кратно вищого впливу, ніж у людини. Підвищений рівень смертності, затримка розвитку плода і зниження показників росту при народженні після внутрішньоутробного впливу у щурів. Відсутній досвід застосування у жінок під час вагітності.	На сьогодні лікування ВГС зазвичай <b>не рекомендовано</b> під час вагітності.
Сінекатехін, мазь	C	Відсутність доказів тератогенності у щурів і кроликів при пероральному або інтравагінальному застосуванні. Відсутній досвід застосування у жінок під час вагітності.	Застосування <b>не рекомендовано</b> через відсутність даних.
Софосбувір	B	Відсутність доказів тератогенності у щурів і кроликів. Відсутній досвід застосування у жінок під час вагітності.	Лікування ВГС зазвичай не призначають під час вагітності. Застосування схем із вмістом рибавіріну та інтерферону <b>протипоказано</b> при вагітності.
Софосбувір/велпатасвір	Не визначено	Відсутність негативного впливу при застосуванні у мишей, щурів, кроликів під час вагітності або лактації. Відсутні дані щодо застосування у жінок під час вагітності або годування грудьми.	Можливе використання при передбаченні, що користь переважитиме невідомі ризики у пацієнтів, які не потребують призначення рибавіріну. Рибавірін <b>протипоказаний</b> під час вагітності, тому застосування не рекомендовано у пацієнтів, які потребують призначення рибавіріну на основі підтипу або через наявність резистентності.
Софосбувір/велпатасвір +/- воксилапревір	Не визначено	Відсутність негативного впливу при застосуванні у мишей, щурів, кроликів під час вагітності або лактації. Відсутні дані щодо застосування у жінок під час вагітності або годування грудьми.	Можливе використання при передбаченні, що користь переважитиме невідомі ризики.
Стрептоміцин	D	Відсутність тератогенного впливу у мишей, щурів, морських свинок. Можливий підвищений ризик глухоти та пошкодження VIII нерва; відсутні дані про ризик виникнення інших патологій.	Альтернативна терапія при лікуванні активної форми ТБ.

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
Сульфадіазин	B	За даними деяких досліджень на тваринних моделях було виявлено тератогенність сульфаніламідів. Відсутні чіткі дані щодо тератогенного впливу у людини; при використанні незадовго до пологів можливе підвищення ризику виникнення жовтяниці, ядерної жовтяниці.	Вторинна профілактика ТЕ.
Телапревір	B	Відсутність тератогенного впливу у мишей, щурів. Відсутні дані застосування у жінок під час вагітності.	На сьогодні лікування ВГС зазвичай <b>не рекомендовано</b> під час вагітності.
Телбівудин	B	Відсутність тератогенного впливу у щурів, кроликів. Обмежений досвід застосування у жінок під час вагітності.	Не рекомендовано через обмежені дані щодо застосування під час вагітності. Можливе призначення лише на фоні повністю супресивної АРТ у складі АРВП, активних як проти ВІЛ, так і проти ВГВ. При застосуванні під час вагітності слід повідомити до <a href="#">Реєстру випадків прийому АРВП під час вагітності</a> .
Тенофовір	B	Відсутні дані щодо виникнення вроджених дефектів у щурів, кроликів або мавп при використанні у високих дозах; через тривалий внутрішньоутробний вплив при застосуванні дозування, що у 6–50 разів перевищує дози для людини, у декількох видів тварин спостерігали дозозалежні кісткові патології, від зниження МЦКТ до тяжкої остеомалаяції і переломів. Результати клінічних досліджень серед людей (зокрема дітей) свідчать про демінералізацію кісток при тривалому використанні; клінічне значення невідоме. Відсутність жодних повідомлень про підвищення частоти виникнення вроджених вад розвитку серед майже 2000 випадків застосування у жінок в першому триместрі вагітності.	Застосування у вагітних жінок лише у складі повністю супресивної АРТ. При застосуванні під час вагітності слід повідомити до <a href="#">Реєстру випадків прийому АРВП під час вагітності</a> .

Лікарський засіб	Категорія FDA	Відповідні дані досліджень репродуктивності у тварин та вагітності у жінок	Рекомендації щодо застосування у жінок під час вагітності
ТХК, БХК	Не оцінено	Дослідження відсутні. Застосовують місцево, тому виникнення будь-якої системної абсорбції не очікується.	Місцева терапія нецервікальних генітальних бородавок.
Трифлуридин	C	Відсутність тератогенного впливу у щурів, кроликів. При місцевому офтальмологічному застосуванні очікується мінімальна системна абсорбція.	Місцевий засіб для лікування офтальмологічної інфекції герпесу.
TMP-SMX	C	Тератогенний у щурів і мишей. Можливе підвищення частоти виникнення вроджених вад серця, лицевих ущелин, дефектів нервової трубки і патології сечовивідної системи при використанні у першому триместрі вагітності. Невизначений вплив щодо зниження ризику при застосуванні вищих доз фолієвої кислоти. Гіпотетичний ризик підвищення білірубіну у новонароджених при використанні незадовго до пологів.	Терапія РСР під час вагітності. Лікування ПП під час вагітності. Первинна і вторинна профілактика ПП у другому/третьому триместрі вагітності; можна розглянути застосування аерозольного пентамідину у першому триместрі. Рекомендоване УЗД плода на 18–20-му тижнях після застосування у першому триместрі вагітності.
Валацикловір	B	Відсутність тератогенного впливу у мишей, щурів та кроликів. Обмежений досвід застосування валацикловіру під час вагітності; проліки ацикловіру вважають безпечними для застосування під час вагітності.	Лікування ВПГ і вітряної віспи під час вагітності.
Ванкоміцин	C	Відсутність тератогенного впливу у щурів, кроликів. Обмежений досвід застосування у людини.	Тяжкі бактеріальні інфекції.
Вориконазол	D	Ембріотоксичний у щурів, кроликів. Тератогенний у щурів (вовча паща, гідронефроз і дефекти окостеніння). Відсутній досвід застосування у людини.	<b>Не рекомендовано.</b>

**Таблиця 8. Рекомендований графік вакцинації  
для дорослих та підлітків з ВІЛ**

*(останні зміни внесено 7 вересня 2023 року; документ переглянуто 7 вересня 2023 року)*

Вакцина	Всі люди з ВІЛ	Вікові параметри	Кількість клітин CD4	
			<200 клітин/мм <sup>3</sup>	≥200 клітин/мм <sup>3</sup>
Гепатит А	Дві–три дози (залежно від вакцини)			
Гепатит В	Дві–чотири дози (залежно від вакцини та показань)			
ВПЛ		Три дози у віці 18–26 років		
Грип	Одна доза щорічно			
Кір, паротит, краснуха (MMR)			Протипоказано	Дві дози для людей, народжених після 1956 року, з відсутністю вакцинації в анамнезі або відсутністю позитивного титру антитіл
Менінгокок А, С, W, Y, кон'югована (MenACWY)	Дві дози; бустерна доза – кожні 5 років			
Менінгокок В (MenB)	Дві–три дози (залежно від вакцини)			
Мрох (MVA-BN, атенуйована)	Дві дози			
Мрох (АСАМ2000, жива реплікована)	Протипоказано			
Пневмококова кон'югована (PCV15 або PCV20)	Одна доза			
Пневмококова полісахаридна (PPSV23)	Одна доза (при попередньому щепленні PCV15)			
COVID-19	Для отримання поточних рекомендацій з вакцинації від COVID-19 див. <a href="https://www.cdc.gov">CDC.gov</a>		Рекомендації відрізняються залежно від прогресуючої або нелікованої ВІЛ-інфекції	
Правець, дифтерія, коклюш (Tdap/Td)	Tdap одноразово, потім – бустерна доза Td або Tdap кожні 10 років			



Вакцина	Всі люди з ВІЛ	Вікові параметри	Кількість клітин CD4	
			<200 клітин/мм <sup>3</sup>	≥200 клітин/мм <sup>3</sup>
Вітряна віспа (VAR)			Протипоказано	Дві дози
Оперізуючий герпес, рекомбінантна (RZV)		Дві дози після 18 років і старше		

Рекомендовано для всіх дорослих і підлітків з ВІЛ відповідно до віку або за відсутності документального підтвердження вакцинації чи факту захворювання у минулому.

Рекомендовано для дорослих і підлітків з ВІЛ за наявності інших факторів ризику (медичного, професійного тощо) або за певних обставин.

Протипоказано.