

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

17 жовтня 2025 року № 1583

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

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

Загальна частина

Коди стану або захворювання за НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

B20 Хвороба, зумовлена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), яка проявляється інфекційними та паразитарними хворобами;
A04 Інші бактеріальні кишкові інфекції;
A07.2 Криптоспоридіоз;
A07 Інші протозойні кишкові хвороби;
A07.3 Ізоспороз;
A31 Інфекція, зумовлена іншими мікобактеріями;
A49 Бактеріальна інфекція неуточненої локалізації;
A81.2 Прогресуюча багатоголищева лейкоенцефалопатія;
B00 Герпесвірусні (простий герпес) інфекційні хвороби;
B01 Вітряна віспа (varicella);
B04 Інфекції, спричинені вірусом мавпячої віспи;
B16 Гострий гепатит В;
B17.1 Гострий гепатит С;
B18.0 Хронічний вірусний гепатит В з дельта-агентом;
B18.1 Хронічний вірусний гепатит В без дельта-агента;
B18.2 Хронічний вірусний гепатит С;
B25 Хвороба, зумовлена цитомегаловірусом;
B37 Кандидоз;
B45 Криптококоз;
B58 Токсоплазмоз;
B58.2 Токсоплазмозний менінгоенцефаліт (G05.2*);
B59 Пневмоцистоз (J17.3*);
J17 Пневмонія при хворобах, класифікованих в інших рубриках;
J17.3 Пневмонія при паразитарних хворобах;
B97 Вірусні агенти як причина хвороб, класифікованих в інших рубриках;
B97.7 Папіломавірус як причина хвороб, класифікованих в інших рубриках.

Стандарт медичної допомоги «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх інфекційних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ» (далі – СМД) розроблено відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 жовтня 2012 року № 751, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України за № 2001/22313 від 29 листопада 2012 року, та згідно положень клінічної настанови «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх захворювань у людей, які живуть з ВІЛ».

СМД розроблено Міжвідомчою робочою групою із розробки Стандартів медичної допомоги «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх захворювань у людей, які живуть з ВІЛ», склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 березня 2023 року № 422.

СМД складається з 18 розділів, де наведено особливості профілактики, діагностики та лікування окремих опортуністичних інфекцій. 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.

Метою створення СМД є допомога лікарю, мультидисциплінарній команді фахівців у сфері охорони здоров'я у прийнятті обґрунтованого і раціонального рішення для забезпечення виконання ефективних заходів з профілактики, діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх захворювань у людей, які живуть з ВІЛ, за різних клінічних умов.

ЗМІСТ

Розділ 1. Профілактика, діагностика і лікування пневмоцистної пневмонії.	13
Розділ 2. Профілактика, діагностика і лікування токсоплазмозного енцефаліту – енцефаліту, спричиненого <i>Toxoplasma gondii</i>	18
Розділ 3. Профілактика, діагностика і лікування криптоспоридіозу	30
Розділ 4. Профілактика, діагностика і лікування дисемінованої інфекції, спричиненої <i>Mycobacterium avium</i>	33
Розділ 5. Профілактика, діагностика і лікування бактеріальних респіраторних захворювань	39
Розділ 6. Профілактика, діагностика і лікування бактеріальних кишкових інфекцій	44
Розділ 7. Профілактика, діагностика і лікування кандидозу з ураженням шкіри та слизових оболонок	50
Розділ 8. Профілактика, діагностика і лікування криптококозу	55
Розділ 9. Профілактика, діагностика і лікування цитомегаловірусної інфекції/цитомегаловірусного захворювання	66
Розділ 10. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус простого герпесу	77
Розділ 11. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус Varicella–Zoster (далі – VZV)	82
Розділ 12. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус герпесу людини 8-го типу	87
Розділ 13. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус папіломи людини	94
Розділ 14. Профілактика, діагностика і лікування вірусного гепатиту В.....	104
Розділ 15. Профілактика, діагностика і лікування вірусного гепатиту С.....	112
Розділ 16. Профілактика, діагностика і лікування прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії	119
Розділ 17. Профілактика, діагностика і лікування цистізооспорозу (ізоспорозу)	122
Розділ 18. Профілактика, діагностика і лікування мавпячої віспи	125
Індикатори якості медичної допомоги	128

Склад Міжвідомчої робочої групи із розробки Стандартів медичної допомоги «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх інфекційних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ»

Маріанна АЗАРСКОВА	радник з питань лабораторної діагностики 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 ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (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
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;
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 (І-ТЕСН в Україні) (за згодою)
Владислав ДЕНИСЕНКО	старший фахівець відділу адвокації Благодійної організації «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом» (за згодою)
Іван ДОАН	спеціаліст із громадського здоров'я та профілактики ВІЛ Центрів з контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США (за згодою)
Олександр ЗАІКА	начальник відділу з питань профілактики інфекційних захворювань та імунопрофілактики Департаменту громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України;
Ольга КЛИМОВА	лікар-інфекціоніст відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Людмила КОЛОМІЙЧУК	завідувач відділення СНІДу державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Олена КОЛОМІЙЧУК	старший фахівець відділу адвокації Благодійної організації «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом» (за згодою)
Олена НЕСТОЦЬКА	головний спеціаліст відділу з питань профілактики інфекційних захворювань та імунопрофілактики Департаменту громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України
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;
Ірина РАУС	лікар-інфекціоніст комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5» (за згодою)
Олена САМСОНОВА	лікар-інфекціоніст відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції державної установи «Центр

	громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Ігор СЕМЕНЕНКО	національний спеціаліст з питань ВІЛ та гепатитів 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» МОЗ України;
Тетяна СТАРИЧЕНКО	консультант з лікування ВІЛ представництва ВООЗ в Україні (за згодою)
Тетяна СУПРУНЕНКО	лікар-інфекціоніст відділення СНІДу державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою)
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/СНІДом» (за згодою)
Фахівці, які залучені до роботи Міжвідомчої робочої групи із розробки Стандартів медичної допомоги «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх інфекційних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ»	
Сергій АНТОНЯК	науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та ВІЛ/СНІДу державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Олена ГУРЖІЙ	лікар-офтальмолог, увеїтолог, керівник Академії Візіум, ТОВ «Центр діагностики зору – К»,

	мережа офтальмологічних центрів «Візіум» (за згодою)
Вікторія КРИЛОВА	лікар-невролог, доцент кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук;
Дмитро МІРОШНИЧЕНКО	консультант з лікування ВІЛ представництва ВООЗ в Україні (за згодою)
Тетяна ТАТАРЧУК	заступник генерального директора, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України (за згодою)
Ірина ТИТОРЕНКО	завідувач науково-клінічного відділення онкогематології клініки онкогематології та клінічної онкології ДНП «Національний інститут раку», кандидат медичних наук (за згодою)

Методичний супровід та інформаційне забезпечення:

Оксана ГУЛЕНКО	заступник директора департаменту – начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Олена ШИЛКІНА	начальник відділу стандартизації медичної та фармацевтичної допомоги управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Рецензенти:

Олександр Дуда	професор, д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Вікторія Задорожна	професор, д.мед.н., член-кореспондент Національної академії медичних наук України, директор ДУ «Інститут епідеміології та

інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
Національної академії медичних наук України»

Дата перегляду Стандартів медичної допомоги: 2029 рік.

Перелік скорочень

АЛТ	аланінамінотрансфераза
АМБТ	антимікобактеріальна терапія
АНК	ампліфікація нуклеїнових кислот
анти-HBc	антитіла до ядерного антигену гепатиту В
анти-HBs	антитіла до поверхневого антигену гепатиту В
анти-HBe	антитіла до «е» антигену гепатиту В
АРВ ЛЗ	антиретровірусний(-і) лікарський(-і) засіб(-оби)
АРТ	антиретровірусна терапія
АСТ	аспартатамінотрансфераза
в/в	внутрішньовенно
ВГЛ-8	вірус герпесу людини 8-го типу
ВГD	вірусний гепатит D
ВГА	вірусний гепатит А
ВГВ	вірусний гепатит В
ВГС	вірусний гепатит С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВН	вірусне навантаження
ВПГ-1	вірус простого герпесу 1-го типу
ВПГ-2	вірус простого герпесу 2-го типу
ВПЛ	вірус папіломи людини
ВЧТ	внутрішньочерепний тиск
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
ІПСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
КДІ	інфекція <i>Clostridium difficile</i>
КТ	комп'ютерна томографія

ЛВНІ	люди, які вживають наркотики ін'єкційно
ЛЖВ	люди, які живуть з ВІЛ
ЛП	люмбальна пункція
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НІЗТ	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ОІ	опортуністичні інфекції
ПЕЛ	первинна ефузійна лімфома
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПЛТ	профілактичне лікування туберкульозу
ПМЛ	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ПМЛ-СВІС	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія як прояв синдрому відновлення імунної системи
п/о	перорально
ПП	пневмоцистна пневмонія
ПППД	протівірусні лікарські засоби прямої дії
РНК	рибонуклеїнова кислота
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СВВ	стійка вірусологічна відповідь
СВІС	синдром відновлення імунної системи
СК	саркома Капоші
СМР	спинномозкова рідина
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
ТБ	туберкульоз
ТЕ	токсоплазмозний енцефаліт
УЗД	ультразвукове дослідження
Форма № 025/о	форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України за № 661/20974 від 28 квітня 2012 року
Форма № 003/о	форма первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого №_» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого

2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України за № 661/20974 від 28 квітня 2012 року.

ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ЦМВ- захворювання	цитомегаловірусне захворювання
ЦНС	центральна нервова система
ЧСЧ	чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ЗТС	ламівудин
AIN	інтраепітеліальна неоплазія анального проходу (anal intraepithelial neoplasia)
AGC	атипові залозисті клітини
ASC-H	атипові клітини плоского епітелію (atypical squamous cells)
ASC-US	некласифіковані атипові клітини плоского епітелію (atypical squamous cells of uncertain significance)
CD4	білки, що знаходяться на поверхні Т-лімфоцитів (Т-хелперів), які відіграють ключову роль в імунній системі, допомагаючи боротися з інфекціями
CIN	інтраепітеліальна неоплазія шийки матки (cervical intraepithelial neoplasia)
CrAg	антигену криптококу
CrCl	кліренс креатиніну
DTG	долутегравір
FTC	емтрицитабін
HBsAg	поверхневий антиген гепатиту В
HBeAg	«е» антиген гепатиту В
HSIL	плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження важкого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion)
IgG	імуноглобулін класу G
IgM	імуноглобулін класу M
JC-вірус	вірус Джона Каннінгема

LSIL	низькодиференційоване інтраепітеліальне (low-grade squamous intraepithelial lesion)	плоскоклітинне ураження
LFA	імунохроматографічний тест IMMY CrAg LFA (аналіз латерального потоку)	
MAC	комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	
mpox	мавпяча віспа (monkeypox)	
MPXV	вірус, збудник мавпячої віспи	
TAF	тенофовіру алафенамід	
TDF	тенофовіру дизопроксил фумарат	
TMP-SMX	триметоприм-сульфаметоксазол	
VAIN	вагінальна інтраепітеліальна (vaginal intraepithelial neoplasia)	неоплазія
VIN	інтраепітеліальна неоплазія зовнішніх статевих органів (vulvar intraepithelial neoplasia)	
VZV	вірус Varicella–Zoster (Varicella–Zoster virus)	

Розділ 1. Профілактика, діагностика і лікування пневмоцистної пневмонії

Глава I. Профілактика пневмоцистної пневмонії (далі – ПП)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Призначення первинної профілактики ПП рекомендовано пацієнтам з ВІЛ за наявності прогресуючої імуносупресії ($CD4 < 200$ клітин/мкл), а також при кількості клітин $CD4 < 14\%$ від загального обсягу лімфоцитів. Пацієнтам, які перенесли ПП, слід призначати хіміотерапію із застосуванням триметоприму-сульфаметоксазолу (далі – TMP-SMX) (тобто вторинну профілактику або постійну підтримувальну терапію) до відновлення імунної системи у відповідь на АРТ.

2. Обґрунтування

Первинну профілактику ПП слід призначати ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам при кількості клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл або при відсотку клітин $CD4 < 14\%$. Якщо проведення моніторингу кількості клітин $CD4$ (наприклад, кожні 3 місяці) є неможливим, слід розпочати профілактику ПП при кількості клітин $CD4$ у діапазоні від 200 до 250 клітин/мкл. Доведено ефективність вторинної профілактики рецидиву ПП у пацієнтів з кількістю клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) лікарським засобом для первинної та вторинної профілактики ПП є TMP-SMX. Рекомендовані режими прийому TMP-SMX для профілактики ПП: 80/400 мг один раз на добу або 160/800 мг один раз на добу, або 160/800 мг три рази на тиждень перорально (далі – п/о);

2) первинну профілактику ПП пропонують розпочинати в осіб з кількістю клітин $CD4$ у діапазоні від 200 до 250 клітин/мкл за умови відкладення АРТ або неможливості проведення моніторингу кількості клітин $CD4$ кожні 3 місяці;

3) у разі виникнення побічних реакцій, які не загрожують життю, первинну профілактику, 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. Профілактику TMP-SMX слід відмінити (без повторного призначення лікарського засобу) при виникненні загрозливих для життя побічних реакцій, зокрема при підозрі або підтвердженому синдромі Стівенса–Джонсона, токсичному епідермальному некролізі;

4) ризик повторного виникнення побічних реакцій, зокрема гарячки та висипань, при поновленні прийому лікарського засобу можна знизити, підвищуючи дозу поступово (десенсибілізація) відповідно до рекомендованих режимів чи призначаючи TMP-SMX у нижчих дозах або збільшуючи інтервали між прийомами;

5) первинну і вторинну профілактику ПП у дорослих та підлітків можна відмінити за наявності відповіді на АРТ, а також при збільшенні кількості

клітин CD4 до рівня >200 клітин/мкл і збереженні цього показника протягом >3 місяців;

б) первинну або вторинну профілактику ПП слід поновити, якщо кількість клітин CD4 у пацієнта знижується до <100 клітин/мкл незалежно від рівня ВН ВІЛ у плазмі крові. Профілактику слід також повторно призначати пацієнтам з кількістю клітин CD4 у діапазоні від 100 до 200 клітин/мкл та визначуваним рівнем ВН ВІЛ у плазмі крові;

Бажані:

7) профілактику ПП у пацієнтів з кількістю клітин CD4 у діапазоні від 100 до 200 клітин/мкл потенційно можна припинити, якщо рівень РНК ВІЛ у плазмі крові залишається нижчим за межі виявлення протягом 3–6 місяців.

Глава II. Діагностика ПП

1. Положення стандарту медичної допомоги

ПП слід підозрювати у людей, які живуть з ВІЛ, якщо з'являються нові або прогресують наявні респіраторні симптоми на фоні патологічних змін у результатах рентгенографії та/або КТ легень. Діагноз ПП підтверджують виявленням *Pneumocystis* за допомогою цитологічного/гістохімічного дослідження чи ПЛР зразків індукованого мокротиння або промивної рідини бронхів. Додатковим методом діагностики ПП є визначення рівня бета-D-глюкану в сироватці крові.

За наявності підозри на ПП необхідним є виключення бактеріальної пневмонії та пневмонії, спричиненої SARS-CoV2. Через поширеність туберкульозу в осіб з ВІЛ також необхідно виключити туберкульоз легень. Рідко збудником інтерстиційної пневмонії в осіб з ВІЛ може бути цитомегаловірус.

Попередній діагноз ПП встановлюють при кількості клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл та наявності задишки/десатурації при фізичному навантаженні й кашлі, при рентгенологічній картині, сумісній з ПП, за відсутності даних на користь бактеріальної пневмонії і за наявності відповіді на лікування ПП.

Остаточний діагноз ПП встановлюють за наявності наступних критеріїв: кашель і задишка при фізичному навантаженні та ідентифікація мікроорганізму за допомогою цитології/гістопатології у зразках індукованого мокротиння (чутливість до 80%), бронхо-альвеолярного лаважу (чутливість $>95\%$) або тканини, отриманої під час бронхоскопії з біопсією (чутливість $>95\%$).

2. Обґрунтування

ПП – інтерстиційна пневмонія, збудником якої є грибок *Pneumocystis jirovecii*, повсюдно поширений мікроорганізм. ПП зазвичай виникає при тяжкому порушенні функції Т-клітинної ланки імунітету, у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-асоційованою імуносупресією (кількість клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл). ПП призводить до розвитку дихальної недостатності важкого ступеня і характеризується високим рівнем смертності. Частота виникнення випадків ПП істотно зменшилась після широкого впровадження профілактики ПП та АРТ, більшість таких випадків спостерігають у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією (кількість клітин $CD4 < 100$ клітин/мкл),

а також у пацієнтів, які не знають про наявність у них ВІЛ-інфекції або не отримують постійної медичної допомоги у зв'язку із ВІЛ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) збір анамнезу та оцінювання клінічної картини. ПП характеризується підгострим розвитком респіраторних симптомів, інтенсивність яких наростає впродовж декількох днів або тижнів.

Найчастішими клінічними проявами ПП є:

- підгостра прогресуюча задишка;
- лихоманка;
- непродуктивний кашель;
- відчуття дискомфорту в грудях.

Ключовими ознаками ПП є тахіпное і гіпоксемія, за даними фізикального обстеження симптоми мінімально виражені або відсутні на початку захворювання. Гіпоксемія часто посилюється при ходьбі та/або фізичному навантаженні;

2) для оцінювання тяжкості захворювання і моніторингу його прогресування необхідно визначити ступінь гіпоксемії залежно від тяжкості захворювання згідно додатку 1 до цього СМД. Належною практикою є використання пульсоксиметру для моніторингу сатурації киснем;

3) проведення рентгенографії органів грудної клітки, за результатами якого типово виявляють дифузні двобічні симетричні прикореневі інфільтрати за типом «матового скла», що розширюються від коренів до периферії у формі метелика; проте у пацієнтів на ранній стадії захворювання результати рентгенограми грудної клітки можуть бути у межах норми. Можливим є виявлення атипових рентгенологічних проявів, таких як вузли, пухирці та кісти, асиметричне ураження з локалізацією у верхніх частках легень, внутрішньогрудна аденопатія і пневмоторакс. Спонтанний пневмоторакс у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є підставою для підозри ПП;

4) проведення тонкошарової КТ легень є важливим методом ранньої діагностики ПП, оскільки навіть у пацієнтів з легкими і помірними симптомами та результатами рентгенограми грудної клітки у межах норми можна виявити затемнення за типом «матового скла», тоді як результати КТ легень у межах норми мають суттєве негативне прогностичне значення;

5) для підтвердження діагнозу ПП необхідно провести гістологічне або цитологічне дослідження щодо виявлення мікроорганізмів у зразках тканин, промивної рідини бронхів або індукованого мокротиння. Використання барвників Гімза, Райта та Дифф-Квік забезпечує можливість виявлення цист і трофічних форм збудника, проте вони не забарвлюють стінки цист, тоді як метенамін срібний Гоморі, барвник Грам-Вейгерта, крезиловий фіолетовий та толуїдиновий синій забарвлюють стінки цист;

6) з метою виключення туберкульозу необхідно провести забір і дослідження зразків респіраторних секретів (індукованого мокротиння,

промивної рідини бронхів, ендотрахеального аспірату) щодо наявності мікобактерій;

Бажані:

7) проведення дослідження зразків респіраторних секретів (індукованого мокротиння, промивної рідини бронхів, ендотрахеального аспірату) на наявність ДНК пневмоцист методом ПЛР, що є альтернативним методом діагностики ПП;

8) визначення рівня бета-D-глюкану в сироватці крові у пацієнтів із підозрою на ПП. Підвищення рівня бета-D-глюкану в сироватці крові є неспецифічним показником і визначається при інших грибкових інфекціях, проте за наявності характерної клінічної картини виявлення *Pneumocystis* у зразках респіраторних секретів за допомогою ПЛР може бути предиктором ПП.

Глава III. Лікування ПП та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування призначають при встановленні діагнозу ПП або при підозрі щодо наявності ПП. Для початку лікування обов'язковим є виявлення пневмоцист. Лікування залежить від ступеня тяжкості захворювання (легкий, середній або важкий), який визначається за рівнем гіпоксемії.

2. Обґрунтування

Призначення TMP-SMX вважають «золотим стандартом» лікування ПП. Амбулаторне лікування пацієнтів із захворюванням легкого та середнього ступеня тяжкості із застосуванням TMP-SMX є високоефективним. Пацієнтам, які мають ПП, незважаючи на проведену профілактику TMP-SMX, можна призначати для ефективного лікування TMP-SMX. Ефективність і частота відповіді на лікування залежить від призначеного лікарського засобу, кількості попередніх епізодів ПП, тяжкості ураження легень, ступеня імунodefіциту, терміну початку лікування та наявності супутніх захворювань.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) ефективним лікарським засобом для лікування ПП є TMP-SMX; дозу TMP-SMX необхідно коригувати з урахуванням ступеня тяжкості захворювання та порушення функції нирок.

Рекомендована схема лікування при ПП середнього і важкого ступеня:

TMP-SMX (TMP в дозі 15–20 мг/кг/добу та SMX в дозі 75–100 мг/кг/добу), внутрішньовенно (далі – в/в), кожні 6 або 8 годин; після покращення клінічних показників можливим є переведення пацієнта на пероральний прийом.

Рекомендовані схеми лікування при ПП легкого та середнього ступеня тяжкості:

TMP-SMX (TMP в дозі 15–20 мг/кг/добу та SMX в дозі 75–100 мг/кг/добу), п/о, з розподілом на три прийоми; *або* TMP-SMX по 2 таблетки подвійного дозування (160/800 мг) 3 рази на добу;

2) рекомендована тривалість терапії ПП (незалежно від режиму лікування) становить не менше 21 день;

3) пацієнтам із підтвердженим діагнозом ПП або підозрою на ПП середнього та важкого ступеня, визначеного за показниками $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст. або альвеолярно-артеріального градієнту $\text{O}_2 \geq 35$ мм рт. ст. (або $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ у стані спокою, або падіння на $\geq 3\%$ під час фізичних навантажень), слід швидше додатково призначити глюкокортикостероїди, не пізніше ніж через 72 години від початку лікування.

Рекомендоване дозування преднізолону:

1–5-й дні: по 40 мг, п/о, 2 рази на добу;

6–10-й дні: по 40 мг, п/о, 1 раз на добу;

11–21-й дні: по 20 мг, п/о, 1 раз на добу;

Дозування метилпреднізолону для в/в введення: 75% від дози преднізолону;

4) пацієнтам, які не отримують АРТ, за можливості, слід її починати протягом двох тижнів після виявлення ПП;

5) у разі виникнення синдрому відновлення імунної системи, асоційованого із ПП, слід додатково призначити глюкокортикостероїди пацієнтам з порушенням дихання, якщо інші причини виключено;

6) здійснення ретельного моніторингу під час проведення терапії ПП є дуже важливим для оцінювання 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 лікарські засоби, або термін лікування було скорочено через виникнення токсичності;

7) за відсутності покращення клінічних показників слід зачекати принаймні 4–8 днів до переведення пацієнта на іншу схему терапії. Необхідно виключити наявність супутніх інфекційних захворювань як можливої причини клінічної невдачі; слід розглянути доцільність проведення бронхоскопії з отриманням промивної рідини бронхів.

Розділ 2. Профілактика, діагностика і лікування токсоплазмозового енцефаліту – енцефаліту, спричиненого *Toxoplasma gondii*

Глава I. Профілактика захворювання на токсоплазмозовий енцефаліт (далі – ТЕ)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією слід проводити первинну медикаментозну профілактику ТЕ за відсутності клінічних ознак активного захворювання на ТЕ та/або ПП, спричинену *Pneumocystis jirovecii*, за наступних умов: якщо в них показник кількості клітин CD4 становить ≤ 200 клітин/мкл ($\leq 14\%$) та/або наявний рецидивуючий кандидоз слизової рота, та/або наявні інші СНІД-індикаторні або ВІЛ-асоційовані захворювання і стани, та/або застосовуються лікарські засоби, що суттєво пригнічують імунітет (глюкокортикостероїди в еквіваленті преднізолону понад 20 мг/добу тривалістю застосування понад два тижні, хіміотерапія онкологічних захворювань, моноклональні антитіла, як-от ритуксимаб). Усі пацієнти з ризиком захворювання на токсоплазмоз також мають ризик розвитку ПП, тому вони мають отримувати одночасно профілактику ТЕ і ПП. Первинну медикаментозну профілактику ТЕ і ПП слід продовжувати до відновлення імунітету, коли показник кількості клітин CD4 становитиме >200 клітин/мкл і зберігатиметься стабільним на цьому рівні впродовж 6 місяців внаслідок ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 6 місяців.

Комбінована лікарська форма з фіксованим дозуванням TMP/SMX 80 мг/400 мг або з подвійним дозуванням TMP/SMX 160 мг/800 мг у формі таблеток для внутрішнього застосування є лікарським засобом, якому надають перевагу для одночасної медикаментозної профілактики ТЕ і ПП.

Враховуючи ризики вертикальної передачі збудника з негативними наслідками для плода та проблемами вродженого токсоплазмозу у новонародженої дитини, слід проводити консультування жінок репродуктивного віку і вагітних жінок щодо потенційних джерел інфікування й заходів запобігання інфікуванню токсоплазмою, особливо за відсутності в них антитіл IgG до *T. gondii*.

Вторинну медикаментозну профілактику/підтримувальну терапію, що є профілактикою рецидиву захворювання на ТЕ, слід призначати без перерви одразу після успішного завершення 6-тижневого лікування ТЕ та тривало продовжувати до відновлення імунітету, коли показник кількості клітин CD4 становитиме >200 клітин/мкл і зберігатиметься стабільним на цьому рівні впродовж 6 місяців внаслідок ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 6 місяців.

2. Обґрунтування

Захворювання на ТЕ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією переважно розвивається внаслідок реактивації латентної хронічної інфекції *Toxoplasma gondii*. Така реактивація обумовлена прогресуючою імуносупресією за відсутності медикаментозної первинної профілактики із застосуванням TMP/SMX та відсутності ефективної АРТ. Захворювання на ТЕ рідко

спостерігають серед пацієнтів з кількістю клітин CD4 понад 200 клітин/мкл. До групи більшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин $CD4 \leq 100$ –50 клітин/мкл.

Первинна інвазія в імунокомпетентної людини зазвичай має безсимптомний перебіг або супроводжується незначною кількістю симптомів, але за наявності імуносупресії при первинному інфікуванні *T. gondii* може виникнути гостра інфекція з клінічними проявами ТЕ або дисемінованого захворювання, яке швидко прогресує та становить високий ризик летального наслідку, що обґрунтовує необхідність профілактичних заходів із запобігання інфікуванню для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією із серонегативним статусом IgG до *T. gondii*.

Найвищий ризик вертикальної передачі *T. gondii* відзначають при первинній інвазії (в імунокомпетентної людини паразитомія також може подолати плацентарний бар'єр та призвести до інфікування плоду), гострій токсоплазмозній інфекції у матері (за відсутності вираженої імуносупресії перебіг інфекції у матері зазвичай безсимптомний, але після 5–23-денного інкубаційного періоду можуть розвинути неспецифічні симптоми, зокрема лихоманка, втомлюваність, головний біль і міалгія) порівняно до реактивації, але існують повідомлення про випадки передачі токсоплазми при реактивації хронічної інфекції у жінок з ВІЛ та прогресуючою імуносупресією. Інформація щодо базового серологічного статусу щодо *T. gondii* (наявність або відсутність антитіл IgG) у жінки з ВІЛ-інфекцією репродуктивного віку або вагітної жінки має бути задокументована для попередження майбутніх ризиків та інтерпретації серологічних тестів, проведених під час допологового нагляду і на пізніх термінах вагітності. Ризик вертикальної передачі токсоплазмозної інфекції зростає зі збільшенням гестаційного віку, але тяжкість наслідків для плода є більш вираженою, якщо плід інфіковано у ранньому періоді.

Первинне інфікування *Toxoplasma gondii* відбувається при споживанні м'яса без достатньої термічної обробки, сирих моллюсків, зокрема устриць та мідій, якщо вказані харчові продукти містять цисти токсоплазми, або через потрапляння в організм людини із котячого калу ооцист, які утворюють інфекційні спори у зовнішньому середовищі через 1–5 днів перебування у ґрунті. Інфекційний процес при первинній інвазії імунокомпетентного організму людини завершується формуванням нестерильного імунітету та збереженням позитивного серологічного статусу впродовж багатьох років, що свідчить про інфікування *T. gondii*, але не є підтвердженням активної форми захворювання.

Вторинною медикаментозною профілактикою, а саме – профілактикою рецидиву після завершення курсу лікування захворювання на ТЕ, є тривале продовження підтримувальної терапії до відновлення імунітету, коли показник кількості клітин CD4 становитиме >200 клітин/мкл і зберігатиметься стабільним на цьому рівні впродовж 6 місяців внаслідок ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 6 місяців. В окремих випадках можливе виникнення рецидивів захворювання на ТЕ навіть через декілька років, а також при вищому за 200 клітин/мкл показнику

кількості клітин CD4, що потребує тривалого ретельного спостереження за пацієнтом після перенесеного ТЕ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) показання для початку первинної медикаментозної профілактики ТЕ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією:

кількість клітин CD4 ≤ 200 клітин/мкл; *та/або*

наявний рецидивуючий кандидоз слизової рота; *та/або*

наявні інші СНІД-індикаторні або ВІЛ-асоційовані захворювання та стани, за виключенням ТЕ і ПП (враховуючи, що ТЕ та ПП потребують лікування); *та/або*

застосування глюкокортикостероїдів в еквіваленті преднізолону понад 20 мг/добу тривалістю понад 2 тижні, хіміотерапія онкологічних захворювань, застосування моноклональних антитіл, як-от ритуксимаб тощо, що суттєво пригнічують імунітет;

2) рекомендована схема первинної медикаментозної профілактики ТЕ: комбінований лікарський засіб з фіксованим дозуванням TMP/SMX (80 мг/400 мг) для внутрішнього застосування – 2 таблетки, перорально (далі – п/о), щоденно, тобто одна подвійна доза TMP/SMX (160 мг/800 мг), п/о, щоденно;

3) альтернативні схеми первинної медикаментозної профілактики:

TMP/SMX, одна подвійна доза (160 мг/800 мг), п/о, 3 рази на тиждень; *або*

TMP/SMX, одна доза (80 мг/400 мг), п/о, щоденно;

4) показання для припинення первинної профілактики:

первинну медикаментозну профілактику ТЕ і ПП у дорослих та підлітків, які отримують АРТ, слід припинити після стабілізації показника кількості клітин CD4 на рівні >200 клітин/мкл впродовж 6 місяців за умови невизначуваного рівня ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 6 місяців;

можна розглянути при показнику кількості клітин CD4 в межах 100–200 клітин/мкл протягом не менше 3 місяців, якщо рівень ВН ВІЛ залишається нижчим за межі виявлення впродовж принаймні 3–6 місяців;

при кількості клітин CD4 ≤ 100 клітин/мкл, незалежно від рівня ВН ВІЛ у плазмі крові, первинну профілактику ТЕ припиняти не слід;

при застосуванні у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією кортикостероїдів в еквіваленті преднізолону понад 20 мг/добу тривалістю понад 2 тижні, хіміотерапії онкологічних захворювань, застосуванні моноклональних антитіл, як-от ритуксимаб, рішення щодо припинення первинної профілактики ТЕ і ПП у дорослих та підлітків, які отримують АРТ, приймається індивідуально;

5) показання для поновлення первинної медикаментозної профілактики ТЕ і ПП:

зниження показника кількості клітин CD4 до ≤ 200 клітин/мкл та/або визначуваний рівень ВН ВІЛ у плазмі крові;

6) вагітним жінкам за необхідності можна призначати таку ж первинну медикаментозну профілактику ТЕ, як і невагітним;

7) профілактичні заходи із запобігання інфікуванню *T. gondii* включають консультування щодо потенційних джерел інфікування токсоплазмою, особливо за відсутності антитіл IgG до *T. gondii*:

слід рекомендувати не вживати сире або недостатньо термічно оброблене м'ясо, а також не споживати сирі молюски, зокрема устриці та мідії;

слід рекомендувати ретельно мити руки після контакту із сирим м'ясом або робіт в саду та інших контактів з ґрунтом; також слід ретельно мити фрукти й овочі перед вживанням їх у сирому вигляді;

при самотійному чищенні котячого туалету слід це робити виключно у рукавичках та ретельно мити руки після цього.

Не слід радити пацієнту позбутись домашньої кішки або перевіряти її на токсоплазмоз; треба пояснити, що *T. gondii* не передається від безпосереднього контакту з кішкою.

Глава II. Діагностика ТЕ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика ТЕ у пацієнтів з ВІЛ ґрунтується на комплексному оцінюванні комбінації типових клінічних проявів: гострого або підгострого ураження головного мозку з вогнищевими неврологічними симптомами та/або судомним епілептичним синдромом, даних інструментальних і лабораторних досліджень та наявності відповіді на емпіричну стандартну протитоксоплазмозову терапію.

За результатами МРТ із внутрішньовенним контрастуванням виявляють множинні або поодинокі вогнища у сірій речовині великих півкуль головного мозку та/або мозочку: в базальних гангліях, кірково-субкортикальному шарі або корі, підсилені контрастом у вигляді кола, кільця з перифокальним набряком, можливим мас-ефектом та дрібними сателітними ураженнями, що є типовою картиною нейровізуалізації при ТЕ.

Кількість клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл є лабораторним критерієм ризику ТЕ, особливо за відсутності первинної профілактики із застосуванням TMP/SMX та за відсутності ефективної АРТ. До групи найбільшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин $CD4 \leq 100-50$ клітин/мкл.

Для лабораторного підтвердження інфікування токсоплазмою доцільним є проведення серологічного дослідження крові на антитіла IgG до *T. gondii*.

Отримання позитивного результату дослідження зразків СМР на *T. gondii* методом ПЛР є підтвердженням діагнозу, але отримання негативного результату не дозволяє виключити діагноз ТЕ. Проте, якщо за результатами МРТ або КТ головного мозку виявлено характерні зміни (декілька вогнищ з контрастним підсиленням), дослідження СМР не є обов'язковим для

встановлення первинного клінічного діагнозу ТЕ і початку стандартного протитоксоплазмозного лікування.

Токсоплазмозний ретинохореоїдит у поєднанні з ТЕ або окремо виникає нечасто. Клінічний діагноз токсоплазмозного ретинохореоїдиту встановлюють на основі характерної клініко-офтальмоскопічної картини та лабораторно підтвердженого інфікування токсоплазмою (позитивний результат серологічного дослідження щодо наявності антитіл IgG до *T. gondii*).

Підтвердження діагнозу ТЕ результатами цитологічного/гістологічного дослідження зразків тканин для виявлення збудника не є обов'язковим.

Прийнятним є встановлення клінічного діагнозу, швидке призначення стандартної емпіричної протитоксоплазмозної терапії та оцінювання відповіді на лікування.

Швидка відповідь на стандартну етіотропну протитоксоплазмозну терапію з покращенням клінічних та/або рентгенологічних показників впродовж терміну від кількох днів до двох тижнів є важливим критерієм підтвердження клінічного діагнозу ТЕ.

2. Обґрунтування

ТЕ – опортуністична інфекція ЦНС, збудником якої є мікроорганізм роду найпростіших *Toxoplasma gondii*, яка є єдиним видом патогенної токсоплазми для людини. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією токсоплазмоз найчастіше протікає у формі енцефаліту та значно рідше – ретинохореоїдиту, у поєднанні з енцефалітом або окремо. Ураження інших органів (нирок, печінки, легень, кишківника) при дисемінованому процесі відзначають нечасто, у більшості випадків захворювання залишається недіагностованим та виявляється лише за результатами автопсії.

ТЕ – загрозове для життя СНІД-індикаторне захворювання, яке за відсутності належного лікування завершується летальним наслідком. Захворювання на ТЕ при ВІЛ-інфекції переважно розвивається внаслідок реактивації латентних цист в тканинах у пацієнтів із наявністю антитіл IgG до *T. gondii* у сироватці крові та прогресуючою імуносупресією, які не отримували стандартної медикаментозної профілактики із застосуванням TMP/SMX і не отримували ефективної АРТ. Найчастіше при пізньому виявленні діагноз ВІЛ-інфекції встановлюють практично одночасно з діагнозом ТЕ.

Початок ТЕ зазвичай гострий чи підгострий з наростанням симптоматики протягом декількох годин або днів. Типовими клінічними проявами ТЕ є вогнищеві неврологічні симптоми, судомний епілептичний синдром, порушення свідомості на фоні фебрильної або субфебрильної температури тіла.

Інструментальні методи нейровізуалізації дозволяють виявити множинні вогнища у сірій речовині півкуль головного мозку та/або мозочку. Чутливість МРТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням вища, ніж КТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням, особливо за наявності дрібних утворень.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією після початку АРТ на фоні низьких показників кількості клітин CD4 (зазвичай ≤ 50 клітин/мкл) симптоми ТЕ можуть з'явитися вперше в період відновлення імунітету у відповідь на АРТ у поєднанні з ознаками запалення, тобто у клінічному варіанті «демаскування» запального СВІС, при цьому ТЕ за наявності СВІС після початку АРТ може мати атипові клінічні прояви, але це спостерігають нечасто.

Прийнято вважати, що приблизно від 25 до 30% населення світу інфіковано токсоплазмою. Але показники поширеності значно відрізняються між країнами (від 10 до 80%), і часто – в межах однієї країни або між різними спільнотами одного регіону.

Серологічне дослідження крові на антитіла IgG до токсоплазми є лабораторним підтвердженням інфікування *T. gondii*, проте не є підтвердженням активної форми захворювання. Кількісне визначення титру антитіл IgG та дослідження на антитіла IgM до *T. gondii* є недоцільними, оскільки титр антитіл не має клінічного значення, а антитіла IgM до токсоплазми зазвичай відсутні.

За відсутності антитіл IgG до *T. gondii* діагноз ТЕ є малоімовірним, оскільки частота виявлення антитіл IgG у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та токсоплазмозом головного мозку сягає 97%.

Причиною захворювання на ТЕ серед пацієнтів з відсутністю антитіл IgG до *T. gondii* у сироватці крові може бути один з трьох наступних варіантів:

1) наявність первинної інфекції. Первинна інфекція у хворих з імунodefіцитом зазвичай асоціюється із гострим церебральним або дисемінованим захворюванням, яке швидко прогресує та має летальний наслідок;

2) реактивація латентної інфекції в осіб, у яких антитіла виробляються на нижчому за межу визначення рівні;

3) аналіз було проведено за допомогою методів із недостатнім рівнем чутливості.

У пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 200 клітин/мкл ТЕ зустрічається дуже рідко. До групи найбільшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин CD4 ≤ 100 –50 клітин/мкл. Рецидиви захворювання можливі навіть через декілька років після перенесеного епізоду ТЕ та при вищому за 200 клітин/мкл показнику кількості клітин CD4.

Дослідження крові методом ПЛР на токсоплазму є недоцільним, оскільки результати є дуже неспецифічними.

Дослідження зразків СМР методом ПЛР на токсоплазму має високу специфічність (95–100%), але низьку чутливість (50%); тобто позитивний результат дослідження СМР на *T. gondii* методом ПЛР є підтвердженням діагнозу, але негативний результат не дозволяє виключити діагноз ТЕ.

Інвазивні процедури біопсії головного мозку з виявленням мікроорганізму зазвичай не використовують для діагностики ТЕ, але ці методи дослідження можуть знадобитися для проведення диференційної діагностики та за відсутності відповіді на стандартну терапію ТЕ.

Існує правило: на основі характерних клінічних проявів і типової картини нейровізуалізації, а також лабораторних ознак інфікування

токсоплазмою – за позитивним результатом дослідження на наявність антитіл IgG до *T. gondii* у сироватці крові на фоні імунodefіциту (при кількості клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл), у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією спочатку встановлюють клінічний діагноз ТЕ та емпірично призначають стандартну протитоксоплазмозову терапію, проводячи оцінювання об'єктивної відповіді на лікування. Клінічну відповідь на етіотропну протитоксоплазмозову терапію з покращенням клінічних та/або рентгенологічних показників спостерігають у 90% пацієнтів, хворих на ТЕ, протягом 14 днів після початку належного лікування ТЕ.

Діагностика ТЕ у жінок під час вагітності є подібною до такої у невагітних жінок.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) визначення клінічних проявів захворювання захворювання на енцефаліт, спричинений *Toxoplasma gondii*, що наведені у додатку 2 до цього Стандарту. Збір анамнезу захворювання: тестування на ВІЛ є важливою складовою при подальших обстеженнях;

2) дослідження головного мозку у пацієнтів з ТЕ методом МРТ із внутрішньовенним контрастуванням відповідно до додатка 3 до цього Стандарту;

3) серологічне дослідження крові на антитіла IgG до *T. gondii*. За відсутності антитіл IgG діагноз ТЕ є малоімовірним;

4) визначення кількості клітин CD4 стандартним методом. Кількість клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл є лабораторним критерієм ризику ТЕ, особливо за відсутності первинної профілактики із застосуванням TMP/SMX та за відсутності ефективної АРТ. До групи найбільшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин $CD4 \leq 100-50$ клітин/мкл. У пацієнтів з кількістю клітин $CD4 > 200$ клітин/мкл ТЕ зустрічається вкрай рідко;

5) оцінювання відповіді на етіотропну протитоксоплазмозову терапію. Прийнятним є лікування за клінічним діагнозом. Емпірично призначають стандартну протитоксоплазмозову терапію, проводячи оцінювання об'єктивної відповіді на лікування. Клінічну відповідь на стандартну етіотропну протитоксоплазмозову терапію з покращенням клінічних та/або рентгенологічних показників спостерігають у 90% пацієнтів, хворих на ТЕ, протягом 14 днів після початку належного лікування. Швидка відповідь на стандартну етіотропну протитоксоплазмозову терапію з покращенням клінічних та/або рентгенологічних показників впродовж періоду від кількох днів до двох тижнів є важливим критерієм підтвердження клінічного діагнозу ТЕ;

6) якщо дозволяє стан пацієнта, при первинному обстеженні слід виконати спинномозкову пункцию та провести дослідження СМР. Проведення спинномозкової пункциї із дослідженням СМР є обов'язковим у разі невдачі емпірично призначеної стандартної протитоксоплазмозової терапії та за наявності атипової клінічної картини ТЕ. У зразках СМР зазвичай виявляють помірний цитоз і незначне підвищення рівня білка. Слід провести

дослідження зразків СМР методом ПЛР на *T. gondii*: отримання позитивного результату є підтвердженням діагнозу ТЕ, оскільки цей метод має високу специфічність (95–100%); отримання негативного результату не дозволяє виключити діагноз ТЕ через чутливість методу (50%). Для диференційної діагностики слід провести дослідження зразків СМР методом ПЛР на ДНК JC-вірусу, ДНК вірусу Епштейна–Барр. Також слід провести молекулярно-генетичні дослідження на мікобактерії туберкульозного комплексу та атипові мікобактерії. Слід провести дослідження зразків СМР на антиген криптококу, а також дослідження методом прямої мікроскопії (із відповідним забарвленням) та культуральне дослідження на мікобактерії туберкульозного комплексу, атипові мікобактерії та криптококи;

7) консультація лікаря-офтальмолога, огляд очного дна. Токсоплазмозний ретинохореїдит виникає нечасто – або разом із ТЕ, або окремо, відповідно до клінічних проявів захворювання на енцефаліт, спричинений *Toxoplasma gondii*, що наведені у додатку 2 до цього Стандарту. Усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією за наявності скарг з боку органів зору слід невідкладно провести офтальмологічне обстеження з оглядом очного дна із залученням лікаря-офтальмолога з досвідом діагностики ОІ. За відсутності скарг з боку органів зору у пацієнтів з імунодефіцитом ($CD4 \leq 200$ клітин/мкл) також слід провести офтальмологічне обстеження з оглядом очного дна із залученням лікаря-офтальмолога з досвідом діагностики ОІ. Токсоплазмозний ретиніт слід диференціювати від цитомегаловірусного ретиніту, туберкульозного ураження ока;

8) під час проведення диференційної діагностики вогнищового неврологічного захворювання у пацієнта з ВІЛ та імуносупресією, особливо при невдачі емпірично призначеної стандартної протитоксоплазмозної терапії та за наявності атипової клінічної картини, слід враховувати можливу наявність не тільки ТЕ, а й інших СНІД-індикаторних захворювань, що мають або можуть мати перебіг з клінічною картиною вогнищового неврологічного дефіциту відповідно до додатка 4 до цього СМД;

9) за відсутності відповіді на специфічну терапію проти *T. gondii*, а також у випадках, коли результати нейровізуалізації, серологічних обстежень чи дослідження зразків СМР не призвели до встановлення діагнозу, може знадобитись проведення стереотаксичної біопсії головного мозку. Для ідентифікації *T. gondii* у біологічному зразку, отриманому в результаті голкової стереотаксичної біопсії головного мозку під контролем КТ, можна використовувати забарвлення гематоксиліном та еозином, але чутливість методу істотно підвищується при використанні для забарвлення імунопероксидази і при проведенні дослідження у спеціалізованій лабораторії.

Бажані:

10) проведення дослідження на антитіла IgG до *T. gondii* одразу після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції для виявлення латентної інфекції за наявності антитіл IgG до *T. gondii* та призначення профілактичних заходів із запобігання інфікуванню *T. gondii* за відсутності антитіл IgG *T. gondii*.

Інформація щодо базового серологічного статусу, особливо для жінок репродуктивного віку або вагітних, має бути задокументована для попередження майбутніх ризиків та інтерпретації серологічних тестів, проведених під час допологового нагляду і на пізніх термінах вагітності;

11) проведення тестування амніотичної рідини на *T. gondii* методом ПЛР під час вагітності можна розглядати у жінок з ВІЛ-інфекцією, які отримують АРТ і мають серологічні ознаки первинної, нещодавно перенесеної інфекції, або за підозри на реактивацію латентної форми інфекції під час вагітності. Для мінімізації отримання хибнонегативних результатів слід уникати ПЛР-тестування амніотичної рідини на *T. gondii* у терміні вагітності менше 18 тижнів.

Глава III. Лікування ТЕ та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Етіотропне протитоксоплазмове лікування за клінічним діагнозом ТЕ на основі типової клініко-нейрорентгенологічної картини у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та імунодефіцитом ($CD4 \leq 200$ клітин/мкл) слід розпочати швидше. До групи найбільшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин $CD4 \leq 100-50$ клітин/мкл, особливо за відсутності первинної профілактики із застосуванням TMP/SMX та за відсутності ефективної АРТ.

Через швидке прогресування ТЕ та ризик летального наслідку за відсутності відповідного етіотропного лікування, відкладення початку лікування в очікуванні доступу до інструментальних і лабораторних досліджень є неприйнятним; діяти необхідно активно та швидко.

Для стандартної етіотропної терапії ТЕ, якій надають перевагу, призначають комбінований лікарський засіб TMP/SMX з фіксованим дозуванням у добовій дозі TMP – 10 мг/кг, SMX – 50 мг/кг, в/в або п/о.

Якщо пацієнт з ВІЛ-інфекцією не отримує АРТ, її слід розпочати швидше протягом перших двох тижнів ефективного лікування ТЕ, переконавшись у добрій переносимості протитоксоплазмової терапії та наявності перших клінічних ознак позитивної відповіді.

Стандартна тривалість безперервного інтенсивного лікування ТЕ становить не менше 6 тижнів.

Після успішного завершення інтенсивного лікування ТЕ за наявності покращення клінічних та/або радіологічних показників пацієнту слід одразу призначити тривалу безперервну підтримувальну супресивну терапію (її також називають вторинною профілактикою, профілактикою рецидиву ТЕ) із застосуванням комбінованого лікарського засобу TMP/SMX у форми таблеток для перорального прийому. Підтримувальну терапію ТЕ у дорослих і підлітків, які отримують АРТ, слід проводити довготривало та безперервно до того часу, коли за відсутності симптомів і ознак ТЕ показник кількості клітин $CD4$ зберігатиметься стабільним на рівні >200 клітин/мкл впродовж 6 місяців на фоні ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 6 місяців.

2. Обґрунтування

За відсутності належного лікування захворювання на ТЕ швидко прогресує: виникають судоми, сопор, кома з подальшим летальним наслідком.

Клінічну відповідь на стандартну етіотропну протитоксоплазмозову терапію з покращенням клінічних та рентгенологічних показників спостерігають у 90% пацієнтів, хворих на ТЕ, протягом 14 днів після початку лікування токсоплазмозу.

Виходячи з даних, що «парадоксальний» клінічний варіант запального СВІС не є характерним для ТЕ (на відміну від туберкульозу та криптококозу ЦНС), якщо пацієнт з ВІЛ і ТЕ не отримує АРТ, її слід розпочати якнайшвидше, протягом перших двох тижнів лікування ТЕ за наявності перших ознак клінічної відповіді на протитоксоплазмозове лікування.

Загальна тривалість безперервного інтенсивного лікування ТЕ становить 6 тижнів, після чого одразу, без перерви у лікуванні, пацієнту слід призначити постійну довготривалу підтримувальну терапію/вторинну профілактику рецидиву ТЕ.

Припинення довготривалої підтримувальної терапії/вторинної профілактики ТЕ можна вважати виправданим, якщо показник кількості клітин CD4 досяг та зберігається стабільним на рівні >200 клітин/мкл протягом 6 місяців на фоні ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ протягом 6 місяців, хоча і є повідомлення про окремі випадки рецидиву ТЕ. Через залишкові дефекти поріг судомної готовності може тривало залишатися зниженим, а через персистування токсоплазми у головному мозку виникнення рецидивів захворювання можливе навіть через декілька років і при вищому за 200 клітин/мкл показнику кількості клітин CD4. Перед припиненням підтримувальної терапії доцільним є проведення МРТ головного мозку із в/в контрастуванням для підтвердження відсутності вогнищ та залишкових дефектів. Іноді через обширне ураження головного мозку або внаслідок недостатньо активного лікування у пацієнта залишаються стійкі неврологічні порушення, як-от геміпарези. У таких окремих випадках вторинну медикаментозну профілактику ТЕ продовжують протягом життя.

Застосування TMP/SMX потребує моніторингу мієлотоксичності (найчастіше виникає нейтропенія), функції нирок та вмісту електролітів (гіперкаліємія). Триметоприм є антагоністом фолієвої кислоти, тому призначення кальцію фолінату може знижувати активність TMP/SMX, але при значних проявах мієлотоксичності внаслідок інтоксикації при застосуванні великих стандартних доз триметоприму в фазі інтенсивного лікування ТЕ або при довготривалому прийомі TMP для підтримувальної терапії призначення кальцію фолінату може бути корисним у зниженні проявів мієлотоксичності. Пацієнтам з алергічною реакцією на сульфаніламідів в анамнезі слід провести десенсибілізацію стандартним методом в умовах стаціонару.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) стандартне протитоксоплазмозове лікування слід розпочати емпірично за клінічним діагнозом ТЕ;

2) якщо пацієнт не отримує АРТ, її слід розпочати протягом перших двох тижнів ефективного лікування ТЕ, тобто переконавшись у його належній переносимості та отримавши перші клінічні ознаки позитивної відповіді на протитоксоплазмове лікування;

3) для стандартної етіотропної терапії ТЕ, якій слід надавати перевагу, призначають комбінований лікарський засіб з фіксованим дозуванням TMP/SMX: TMP – 5 мг/кг та SMX – 25 мг/кг, п/о двічі на добу або в/в. При в/в застосуванні у пацієнтів, які потребують парентеральної терапії, добову дозу TMP 10 мг/кг та SMX 50 мг/кг зазвичай поділяють на 3 інфузії і вводять кожні 8 годин. Стандартна тривалість лікування ТЕ становить 6 тижнів з подальшим переведенням пацієнта на довготривалу підтримувальну терапію;

4) протягом перших двох тижнів від початку лікування ТЕ слід щоденно проводити оцінювання клінічної відповіді на лікування: покращення загального стану пацієнта та зменшення вираженості або зникнення проявів клінічних симптомів відбувається впродовж терміну від кількох днів до двох тижнів у 90% хворих;

5) через 4 тижні від початку лікування ТЕ слід провести повторне дослідження головного мозку методом МРТ з в/в контрастним підсиленням для оцінювання змін рентгенологічної картини: зменшення перифокального набряку, зменшення розмірів та кількості вогнищ тощо;

6) якщо через тиждень стандартного протитоксоплазмowego лікування клінічне покращення відсутнє, і тим більше, якщо стан пацієнта погіршується, необхідно невідкладно провести диференційну діагностику відповідно до додатка 4 до цього СМД та переглянути діагностичну тактику: ймовірно, причина ураження ЦНС не пов'язана із токсоплазмозом;

7) у разі атипової клінічної картини ТЕ та невдачі емпірично призначеної стандартної протитоксоплазмowej терапії обов'язковим є проведення спинномозкової пункції з дослідженням зразків СМР;

8) у складних випадках необхідно повторити дослідження, застосувати інвазивні методи обстеження пацієнта. Доцільним є зібрати консиліум (зокрема з використанням методів і засобів телемедицини) із залученням лікарів-фахівців. Слід отримати консультацію лікаря-невропатолога з ретельним оцінюванням клінічної картини вогнищового неврологічного дефіциту, лікаря-інфекціоніста із досвідом діагностики та лікування ОІ, інших спеціалістів; за необхідності, вирішити питання проведення стереотаксичної біопсії головного мозку;

9) стандартна тривалість інтенсивного лікування ТЕ становить 6 тижнів. При дисемінованому захворюванні, визначеному за клінічними чи рентгенологічними показниками, або при отриманні неповної відповіді на терапію через 6 тижнів може знадобитись більша тривалість лікування;

10) після успішного завершення інтенсивного лікування ТЕ всім пацієнтам слід продовжувати довготривалу безперервну підтримувальну терапію/вторинну профілактику рецидиву. Рекомендована схема

підтримувальної терапії/вторинної профілактики ТЕ: комбінований лікарський засіб TMP/SMX з фіксованим дозуванням для п/о застосування в дозі 80 мг/400 мг – по 2 таблетки двічі на добу, п/о, щоденно (загалом 4 таблетки TMP/SMX в дозі 80/400 мг/добу), тобто подвійна доза TMP/SMX в дозі 160 мг/800 мг двічі на добу, п/о, щоденно;

11) підтримувальну терапію ТЕ для дорослих і підлітків, які отримують АРТ, слід призначати тривало і проводити безперервно до того часу, коли за відсутності симптомів та ознак ТЕ показник кількості клітин CD4 зберігатиметься стабільним на рівні >200 клітин/мкл впродовж 6 місяців на фоні ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 6 місяців;

12) показання для припинення підтримувальної терапії/вторинної профілактики:

успішне завершення курсу інтенсивної терапії ТЕ у минулому; *та*

відсутність симптомів і ознак ТЕ; *та*

стабілізація показника кількості клітин CD4 >200 клітин/мкл впродовж 6 місяців за умови невизначуваного рівня ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 6 місяців у відповідь на АРТ.

При показнику кількості клітин CD4 ≤ 200 клітин/мкл, незалежно від рівня ВН ВІЛ у плазмі крові, підтримувальну терапію ТЕ припиняти не слід;

13) критерії для поновлення вторинної профілактики/підтримувальної терапії:

зниження показника кількості клітин CD4 до ≤ 200 клітин/мкл та визначуваний рівень ВН ВІЛ у плазмі крові. Слід провести оцінювання рівня прихильності до лікування, надати підтримку з покращення прихильності та оптимізувати АРТ для досягнення невизначуваного рівня ВН ВІЛ у плазмі крові;

зниження показника кількості клітин CD4 до ≤ 200 клітин/мкл, навіть при невизначуваному рівні ВН ВІЛ;

14) пацієнтам з алергічною реакцією на сульфаніламід в анамнезі слід провести десенсибілізацію стандартним методом в умовах стаціонару. При непереносимості TMP/SMX, виникненні тяжких і загрозливих для життя алергічних чи інших побічних реакцій слід зібрати консиліум (зокрема з використанням методів та засобів телемедицини) із залученням лікарів-спеціалістів з досвідом діагностики і лікування ОІ або направити пацієнта до відповідного закладу охорони здоров'я і, за інформованої згоди пацієнта, провести лікування ТЕ (6-тижнева фаза інтенсивного лікування та тривала підтримувальна терапія);

15) призначення допоміжної терапії із застосуванням глюкокортикостероїдів (наприклад, дексаметазону) загалом не рекомендовано; її призначають лише за наявності клінічних показань через наявність мас-ефекту, асоційованого із локальними вогнищами або набряком. Слід враховувати, що при застосуванні глюкокортикостероїдів складно оцінити

відповідь на лікування ТЕ, оскільки при первинній лімфомі ЦНС можливою є клінічна та радіологічна відповідь на прийом глюкокортикостероїдів. Важливим є проведення ретельного моніторингу стану пацієнтів, які отримують глюкокортикостероїди, для своєчасного виявлення інших ОІ, зокрема цитомегаловірусного ретиніту і туберкульозу. За першої клінічної можливості слід відмінити терапію із застосуванням глюкокортикостероїдів;

16) протисудомні лікарські засоби призначають лише пацієнтам із судомами внаслідок ТЕ, які мали епілепсію в анамнезі, та застосовують принаймні під час гострого перебігу захворювання. Слід проводити ретельний моніторинг виникнення небажаних взаємодій лікарських засобів протисудомної та антиретровірусної дії; за потреби необхідно провести коригування дози або призначити інший протисудомний засіб. Протисудомні лікарські засоби не слід застосовувати для профілактики судом;

17) вагітним жінкам з ВІЛ-інфекцією за необхідності можна призначати таке ж стандартне лікування ТЕ та вторинну профілактику/підтримувальну терапію, як і невагітним. При наданні допомоги жінкам репродуктивного віку, які живуть з ВІЛ, слід радити відкласти планування вагітності до моменту безпечної відміни медикаментозної профілактики ТЕ.

Розділ 3. Профілактика, діагностика і лікування криптоспоридіозу

Глава І. Профілактика криптоспоридіозу

1. Положення стандарту медичної допомоги

Основним напрямком профілактики є мотивація ЛЖВ, щодо дотримання правил загальної й особистої гігієни як у побуті, так і під час відпочинку, оскільки зараження можливе навіть у штучних водоймах з хлорованою водою та при вживанні сирих морепродуктів, заморожених продуктів, під час практик незахищеного сексу. ЛЖВ, зокрема із кількістю клітин CD4<200 клітин/мкл, слід уникати безпосереднього контакту із випорожненнями домашніх тварин.

Своєчасний прийом АРТ, що запобігає розвитку важкого імунodefіциту, також запобігає захворюванню.

2. Обґрунтування

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 чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) усім ЛЖВ слід надавати інформацію про шляхи передачі *Cryptosporidium*. Зараження відбувається при контакті з інфікованими дорослими, грудними дітьми, інфікованими тваринами; при купанні у забрудненій воді; при вживанні забрудненої води або зараженої їжі;

2) ретельне миття рук знижує ризик виникнення діареї у ЛЖВ, зокрема і діареї, збудником якої є *Cryptosporidium*. ЛЖВ 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;

3) ЛЖВ слід уникати незахищеного сексу, особливо практик, при яких існує ризик прямого або непрямого контакту із калом. Для зниження ризику інфікування цим пацієнтам слід рекомендувати використання засобів захисту;

4) ЛЖВ, зокрема із кількістю клітин CD4<200 клітин/мкл, слід уникати безпосереднього контакту із випорожненнями домашніх тварин. Під час прибирання фекалій або місць, які можуть бути забруднені випорожненнями тварин, слід одягати рукавички;

5) ЛЖВ не слід пити воду з річок та озер. 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*;

6) слід обговорити важливість дотримання режиму АРТ як засобу профілактики криптоспоридіозу.

Глава II. Діагностика криптоспоридіозу

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика ґрунтується на оцінюванні клінічних симптомів, даних лабораторних досліджень калу, в окремих випадках – біоптату кишківника. Виявлення кислотостійких ооцист у зразках калу підтверджує діагноз криптоспоридіозу.

2. Обґрунтування

Інкубаційний період криптоспоридіозу становить близько одного тижня, клінічну картину захворювання спостерігають у >80% інфікованих людей.

Збудником криптоспоридіозу є різні види найпростіших одноклітинних мікроорганізмів роду *Cryptosporidium*, для підтвердження наявності яких в організмі пацієнта використовують високочутливі методики, серед яких «золотим стандартом» визнано імунофлуоресцентну мікроскопію.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) основними симптомами у пацієнтів із криптоспоридіозом є: гострий або підгострий початок захворювання з водянистою діареєю, що 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. Наявність лихоманки відзначають приблизно у третини пацієнтів, частим явищем є порушення всмоктування;

2) діагноз криптоспоридіозу встановлюють методом мікроскопічної ідентифікації ооцист у зразках калу або тканин, використовуючи забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів або пряму імуофлуоресценцію. Клінічні та лабораторні складові діагностики криптоспоридіозу наведено у додатку 5 до цього СМД;

3) у пацієнтів з тяжкими симптомами діареї слід провести оцінювання ступеня дегідратації.

Бажані:

4) для діагностики ентериту при ураженнях криптоспоридіями також можливе використання зразків біоптату кишківника;

5) за можливості слід застосовувати молекулярні методи дослідження, як-от ПЛР, що забезпечують виявлення мікроорганізмів у зразках калу із вмістом лише п'яти ооцист.

Глава III. Лікування криптоспоридіозу та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Невідкладним аспектом лікування є ліквідація дегідратації. Основою лікування є АРТ для відновлення функції імунної системи та підвищення кількості клітин CD4. Для пацієнтів з імуносупресією етіотропна терапія з підтвердженою ефективністю проти криптоспоридіозу відсутня. Пацієнти також потребують симптоматичного лікування.

2. Обґрунтування

При прогресуючому імунодефіциті отримання АРТ та підвищення кількості клітин CD4 до рівня >100 клітин/мкл зазвичай забезпечує усунення клінічних ознак криптоспоридіозу і є основою лікування. Симптоматичне інтенсивне лікування діареї включає регідратацію, відновлення балансу електролітів, призначення протидіарейних лікарських засобів. Слід уникати призначення лоперамиду для вагітних жінок в першому триместрі, якщо тільки користь не переважає потенційний ризик.

АРТ для досягнення повної вірусологічної супресії є єдиним доступним методом профілактики та лікування при виникненні рецидиву криптоспоридіозу.

Хронічний позакишковий криптоспоридіоз зазвичай має перебіг з довготривалим запаленням та рубцюванням, що може потребувати ендоскопічних або хірургічних втручань.

Для визначення ефективності лікування слід використовувати клінічну відповідь, а не результати дослідження калу.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) призначення або оптимізація АРТ для відновлення імунної системи та підвищення кількості клітин CD4 до рівня >100 клітин/мкл;
- 2) інтенсивна п/о та/або в/о регідратація, відновлення балансу електролітів, симптоматичне лікування діареї із застосуванням протидіарейних лікарських засобів;
- 3) лоперамід є найкращим протидіарейним лікарським засобом на пізніх термінах вагітності;
- 4) оскільки діарея може призводити до дефіциту лактази, пацієнтам не слід споживати молочні продукти;
- 5) хронічний криптоспоридіоз здебільшого спостерігають в осіб з прогресуючим імунодефіцитом, призначення АРТ до розвитку важкого імунодефіциту запобігає захворюванню.

Розділ 4. Профілактика, діагностика і лікування дисемінованої інфекції, спричиненої *Mycobacterium avium*

Глава I. Профілактика інфекції, спричиненої *Mycobacterium avium* та іншими нетуберкульозними мікобактеріями

1. Положення стандарту медичної допомоги

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

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

2. Обґрунтування

Дані багатьох досліджень свідчать, що первинна профілактика МАС-інфекції в осіб з кількістю клітин CD4 <50 клітин/мкл не має додаткових переваг порівняно з початком АРТ і не є необхідною за умови негайного початку АРТ (протягом двох тижнів після діагностики ВІЛ-інфекції) у пацієнтів з адекватним відновленням функції імунної системи. Однак призначення первинної профілактики МАС-інфекції слід розглядати у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4 <50 клітин/мкл та низькою ймовірністю досягнення вірусної супресії внаслідок невдачі АРТ/резистентності ВІЛ.

Ризик рецидиву МАС-захворювання є низьким у пацієнтів, які отримали курс лікування МАС-інфекції тривалістю ≥ 12 місяців, і при цьому в них відсутні симптоми та ознаки МАС-інфекції, стабільно підвищується кількість клітин CD4 до >100 клітин/мкл, а рівень вірусного навантаження ВІЛ залишається невизначуваним впродовж >6 місяців від початку АРТ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) призначення первинної профілактики дисемінованої МАС-інфекції **не рекомендовано** дорослим та підліткам, які негайно розпочинають АРТ;
- 2) первинну профілактику МАС-інфекції, якщо її було розпочато раніше, у дорослих і підлітків, які продовжують отримувати супресивну схему АРТ, слід припинити;
- 3) показання для початку первинної профілактики:
 - кількість клітин CD4 < 50 клітин/мкл, відсутність досягнення повної вірусологічної супресії на фоні АРТ або відтермінування призначення АРТ, враховуючи виключення діагнозу дисемінованого МАС-захворювання за результатами клінічного обстеження або за результатами культурального дослідження зразків крові на мікобактерії;
- 4) рекомендовані схеми первинної профілактики МАС-інфекції:
 - азитроміцин в дозі 1200 мг, п/о, один раз на тиждень; *або*
 - klarитроміцин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу; *або*
 - азитроміцин в дозі 600 мг, п/о, двічі на тиждень;
- 5) дорослі та підлітки із дисемінованим МАС-захворюванням за відсутності відновлення функції імунної системи на фоні АРТ (неможливість досягнення показника кількості клітин CD4 > 100 клітин/мкл) мають отримувати вторинну профілактику (постійну підтримувальну терапію) за такою ж схемою, як і для лікування захворювання;
- 6) постійна підтримувальна терапія (вторинна профілактика) може бути припинена за таких умов:
 - проведення курсу лікування МАС-захворювання тривалістю **принаймні 12 місяців**;
 - відсутність ознак і симптомів МАС-захворювання;
 - стабільний показник кількості клітин CD4 > 100 клітин/мкл (> 6 місяців) на фоні АРТ;
- 7) вторинну профілактику МАС-інфекції слід поновити у пацієнтів, в яких неможливим є застосування повністю супресивної схеми АРТ, та при зниженні кількості клітин CD4 до рівня < 100 клітин/мкл;
- 8) призначення первинної профілактики МАС-захворювання вагітним жінкам та підліткам, які починають АРТ або отримують ефективну АРТ, **не рекомендовано**. Для вагітних жінок, які не отримують ефективної АРТ, для первинної профілактики рекомендовано призначення азитроміцину. У схемах вторинної профілактики (постійної підтримувальної терапії) перевагу слід надавати комбінації азитроміцину та етамбутолу.

Глава II. Діагностика дисемінованої МАС-інфекції

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика дисемінованої МАС-інфекції ґрунтується на комбінації відповідних клінічних ознак і симптомів та результатах виявлення збудника у зразках крові, біоптату лімфатичних вузлів, кісткового мозку або зразках

інших тканин чи рідин організму, в яких зазвичай не виявляють цього збудника.

Додатковими обстеженнями 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**.

2. Обґрунтування

Бактерії, об'єднані у МАС, повсюдно поширені у навколишньому середовищі. МАС-захворювання спричинює один із двох видів нетуберкульозних мікобактерій: *M. avium* або *M. intracellulare*. МАС-інфекція зазвичай виникає у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою прогресуючою імуносупресією із кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мкл, які не отримують АРТ. Ефективна АРТ дозволяє контролювати реплікацію ВІЛ, покращити функцію імунної системи та значно знизити частоту виникнення тяжких опортуністичних інфекцій, включаючи дисеміновану МАС-інфекцію.

Перші симптоми інфекції можуть бути мінімальними і передувати виявленню бактеріємії на декілька тижнів. МАС-захворювання часто має дисемінований характер з ураженням багатьох органів. Симптоми захворювання неспецифічні, до них відносять лихоманку, нічну пітливість, втомлюваність, втрату маси тіла, діарею та біль у животі.

Можливий розвиток локалізованих форм МАС-захворювання 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.

Розвиток локалізованих і дисемінованих форм МАС-захворювання може бути проявом СВІС, який має «парадоксальний» перебіг у людей з раніше встановленим діагнозом МАС-інфекції або «демаскуючий» – у пацієнтів із субклінічною МАС-інфекцією. Перебіг СВІС на фоні МАС-захворювання подібний до перебігу СВІС на фоні ТБ. Ознаки МАС-асоційованого СВІС можуть бути незначними і спонтанно минути чи призвести до тяжких стійких проявів, інтенсивність яких знижується при застосуванні системної протизапальної терапії або глюкокортикостероїдів.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) підозрювати дисеміновану МАС-інфекцію слід за наявності у пацієнта наступних загальних симптомів: гарячки, нічної пітливості, втомлюваності, болю в животі та діареї. Частими проявами є втрата маси тіла, гепатомегалія, спленомегалія, лімфаденопатія. Ключовою лабораторною ознакою є анемія важкого ступеня (часто непропорційна відповідно

до очікуваної на даній стадії ВІЛ-інфекції), а також підвищення рівня лужної фосфатази; можливий розвиток панцитопенії, гіпопротеїнемії;

2) культуральне дослідження крові на мікобактерії слід проводити в усіх осіб, які живуть з ВІЛ, не отримують АРТ, мають показник кількості клітин CD4<100 клітин/мкл, ознаки гарячки та інші симптоми, які можуть свідчити про наявність МАС-інфекції. При використанні для культурального дослідження системи ВАСТЕС посіви зазвичай набувають позитивного статусу через 7–10 днів. Ідентифікація виду мікобактерій за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження дозволяє відрізнити МАС від *M. tuberculosis*;

3) дослідження зразків біоптату кісткового мозку, лімфатичних вузлів може виявити кислотостійкі мікроорганізми або гранульоми до отримання позитивних результатів культурального дослідження крові. Фарбування зразків біоптату на кислотостійкі бактерії є менш чутливим методом, ніж культуральне дослідження крові або кісткового мозку, але важливе для ранньої діагностики дисемінованої МАС-інфекції і дозволяє швидше розпочати АМБТ. Молекулярно-генетичні методи діагностики (GeneXpert, Heine test) дозволяють швидко виявити МАС або *M. tuberculosis* у зразках біоптату кісткового мозку, інших тканин та рідин організму;

4) отримання позитивного результату культурального дослідження зразків мокротиння чи калу на МАС за відсутності клінічних або рентгенологічних ознак, що вказують на дисеміновану інфекцію, недостатньо для призначення АМБТ. У деяких випадках, враховуючи період часу, необхідний для отримання негативного результату посіву, можна розглянути призначення емпіричного лікування до отримання цих результатів;

5) проведення рентгенографії органів грудної клітки рекомендовано для диференційної діагностики з ТБ легень та іншими ураженнями легень;

6) КТ органів грудної клітки, черевної порожнини є важливою складовою ранньої діагностики у пацієнтів з підозрою на МАС-захворювання. Результати КТ, що свідчать про дисеміновану МАС-інфекцію, включають наявність лімфаденопатії, гепатоспленомегалії та/або потовщення тонкої кишки. У пацієнтів з локалізованою формою захворювання зазвичай відзначають збільшення мезентеріальних/заочеревинних лімфатичних вузлів;

Бажані:

7) взяття повторного зразку крові для культурального дослідження на МАС слід проводити через 4–8 тижнів після початку АМБТ лише у пацієнтів з відсутністю клінічної відповіді на терапію першого ряду.

Глава III. Лікування МАС-інфекції та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Пацієнтам з підозрою на МАС-інфекцію лікування призначає лікар-інфекціоніст після встановлення діагнозу. Стратегія лікування залежить від статусу отримання пацієнтом АРТ та ефективності терапії.

2. Обґрунтування

Лікування дисемінованого МАС-захворювання передбачає застосування від двох до чотирьох лікарських засобів. При тривалому неефективному лікуванні МАС-захворювання без ефективної АРТ виникає резистентність до антибактеріальних лікарських засобів класу макролідів. Значний вплив на ШКТ у пацієнтів із дисемінованою МАС-інфекцією призводить до потенційної мальабсорбції лікарських засобів. На початку лікування і у ході моніторингу результатів терапії необхідно враховувати лікарські взаємодії між антимикобактеріальними та антиретровірусними лікарськими засобами, за можливості, уникаючи небажаних міжлікарських взаємодій.

Враховуючи результати ефективного впровадження АРТ і покращення показників виживаності пацієнтів після діагностики МАС-захворювання, лікування можна безпечно припинити після відновлення функції імунної системи.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) лікування пацієнтів з дисемінованим МАС-захворюванням або з підозрою щодо його наявності слід починати із призначення принаймні двох лікарських засобів для запобігання або відтермінування розвитку резистентності:

кларитроміцин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу (максимальна доза 1 г/добу) та етамбутол в дозі 15 мг/кг маси тіла, п/о, щоденно; *або* азитроміцин в дозі 500–600 мг та етамбутол в дозі 15 мг/кг маси тіла, п/о, щоденно, якщо застосування кларитроміцину неможливе через взаємодію лікарських засобів або непереносимість.

За можливості рекомендовано проводити перевірку на чутливість до кларитроміцину або азитроміцину;

2) 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.

Третім або четвертим лікарським засобом можуть бути:

фторхінолони: левофлоксацин (в дозі 500 мг, п/о, щоденно) чи моксифлоксацин (в дозі 400 мг, п/о, щоденно); *або* аміноглікозиди: амікацин (в дозі 10–15 мг/кг маси тіла, в/в, щоденно) чи стрептоміцин (в дозі 1 г, в/в або в/м, щоденно).

Перед початком прийому антимикобактеріальних лікарських засобів (рифампіцину, етамбутолу, ізоніазиду) слід виключити активну форму ТБ;

3) у пацієнтів з ВІЛ та дисемінованим МАС-захворюванням, які не отримують ефективну АРТ, після встановлення діагнозу МАС-захворювання АРТ слід негайно розпочати, бажано одночасно з початком АМБТ;

4) проведення моніторингу відповіді на призначену терапію. 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 імунодефіцитом;

- 5) критеріями для припинення постійної підтримувальної терапії є:
 призначення курсу тривалістю принаймні 12 місяців; *та*
 відсутність ознак і симптомів МАС-захворювання; *та*
 стабільний (>6 місяців) показник кількості клітин CD4 на рівні
 >100 клітин/мкл на фоні АРТ;
 - 6) показання для поновлення вторинної профілактики: кількість клітин
 CD4<100 клітин/мкл;
 - 7) при появі симптомів СВІС середнього або важкого ступеня можливе
 призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів;
 - 8) за наявності стійких симптомів СВІС може бути призначений
 короткотривалий (4–8 тижнів) курс системних глюкокортикостероїдів (у дозах,
 еквівалентних 20–40 мг преднізолону для перорального застосування);
 - 9) взяття повторного зразку крові для культурального дослідження
 на МАС слід проводити 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 імунодефіцитом;
 - 10) проведення моніторингу побічних реакцій на призначену терапію.
 Побічні реакції при прийомі кларитроміцину та азитроміцину: нудота,
 блювання, біль у животі, спотворення відчуття смаку, підвищення показника
 печінкових трансамін аз 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
 лікарський засіб у таких дозах;
 - 11) невдачу терапії визначають, як відсутність клінічної відповіді та
 наявність мікобактерій у крові через 4–8 тижнів лікування. При виникненні
 рецидиву захворювання після початкової відповіді на терапію рекомендовано
 проведення повторного тестування на чутливість ізолятів МАС до
 кларитроміцину або азитроміцину;
 - 12) діагностика і показання до лікування МАС-захворювання у жінок під
 час вагітності є такими ж, як для не вагітних жінок. Оскільки прийом
 кларитроміцину асоціюється з підвищеним ризиком виникнення вроджених
 вад розвитку, його не рекомендовано застосовувати у терапії першого ряду для
 лікування МАС-інфекції під час вагітності. Для лікування МАС-захворювання
 перевагу слід надавати азитроміцину при призначенні другого лікарського
 засобу в комбінації з етамбутолом;
- Бажані:**
- 13) при виникненні рецидиву МАС-захворювання після початкової
 відповіді на лікування, за можливості, рекомендовано проведення повторного
 тестування на чутливість ізолятів МАС до кларитроміцину або азитроміцину.

Розділ 5. Профілактика, діагностика і лікування бактеріальних респіраторних захворювань

Глава I. Профілактика бактеріальних респіраторних захворювань

1. Положення стандарту медичної допомоги

Заходи з профілактики бактеріальних респіраторних захворювань у ЛЖВ, передбачають дотримання гігієни рук, етикету кашлю та утримання від тісного контакту з особами із респіраторними інфекціями, а також заохочення пацієнтів позбутися шкідливих звичок.

Життєво важливими компонентами запобігання респіраторним захворюванням є АРТ, визначення співвідношення користі та ризиків застосування імуносупресивних лікарських засобів для лікування супутніх захворювань, вакцинації з урахуванням епідемічної ситуації.

Медична допомога при госпітальній пневмонії та пневмонії, пов'язаній зі штучною вентиляцією легень, розглядається поза межами даного СМД.

2. Обґрунтування

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 населення, мають дотримуватись загальних запобіжних заходів, як-от гігієни рук, етикету кашлю та утримання від тісного контакту з особами із респіраторними інфекціями.

Бактеріальні респіраторні захворювання (синусит, бронхіт, отит, пневмонія) є найпоширенішими інфекційними ускладненнями у ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4. Бактеріальна пневмонія є поширеною причиною ВІЛ-асоційованої захворюваності, а рецидивна пневмонія (понад два епізоди впродовж одного року) є СНІД-індикаторним захворюванням. Водночас бактеріальна пневмонія може бути першим проявом ВІЛ-інфекції, виникнути на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції.

Захворюваність на бактеріальні респіраторні інфекції обумовлена розладами імунної системи (особливо при кількості клітин CD4 нижче 100 клітин/мкл), відсутністю або нерегулярним прийомом антиретровірусних лікарських засобів, наявністю хронічного вірусного гепатиту, курінням, вживанням алкоголю, прийомом деяких лікарських засобів, споживанням ін'єкційних наркотичних речовин, наявністю ожиріння, а у популяції ЛЖВ похилого віку – також наявністю ХОЗЛ, злоякісних пухлин, ниркової недостатності та застійної серцевої недостатності.

Частота випадків бактеріальної пневмонії у ЛЖВ знизилась завдяки впровадженню АРТ.

Серед заходів специфічної профілактики розглядають доцільність щеплення пневмококовою вакциною (проти захворювань, збудником яких є *S. pneumoniae*), залежно від епідемічної ситуації – щеплення інактивованою або рекомбінантною вакциною проти грипу (для запобігання захворюванню на грип і бактеріальну пневмонію внаслідок ускладнення від грипу), щеплення проти *H. influenzae* типу b. Під час вагітності можливе щеплення

пневмококовою вакциною, інактивованою вакциною проти грипу. 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.

Застосування живих ослаблених вакцин проти грипу у ЛЖВ не рекомендовано.

До факторів, пов'язаних з підвищенням ризику захворювання на бактеріальну пневмонію, які можна усунути, належать нейтропенія внаслідок застосування мієлотоксичних лікарських засобів, а також наявність шкідливих звичок (куріння цигарок, споживання наркотичних речовин ін'єкційно та вживання алкоголю).

Призначення хіміопрофілактики із застосуванням антибактеріальних лікарських засобів зазвичай не рекомендовано через ризик розвитку резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів і їх токсичного впливу.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) інформування пацієнта щодо необхідності дотримання призначеного режиму АРТ, гігієни рук, етикету кашлю і утримання від тісного контакту з хворими на респіраторні інфекції, заохочування до відмови від шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем) та вживання психоактивних речовин, насамперед ін'єкційно;

2) оцінювання щодо наявності у пацієнта факторів ризику захворювання відповідно до додатку 6 до цього Стандарту;

3) щеплення проти грипу інактивованою вакциною у стандартному дозуванні або рекомбінантною вакциною проти грипу відповідно до сезонних рекомендацій;

Бажані:

4) вакцинація пневмококовою вакциною з урахуванням епідемічної ситуації.

Глава II. Діагностика бактеріальних респіраторних захворювань

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика бактеріальних респіраторних захворювань у пацієнтів з ВІЛ ґрунтується на оцінюванні факторів ризику (зокрема епідемічної ситуації), клінічних симптомів, даних інструментальних і лабораторних досліджень, статусу АРТ та її ефективності.

Клінічний діагноз бактеріальної пневмонії передбачає наявність видимих змін на рентгенограмі грудної клітки або виявлених за допомогою іншого методу візуалізації у поєднанні з відповідними клінічними симптомами і ознаками.

За результатами мікробіологічних досліджень приймають рішення щодо застосування антибактеріальних лікарських засобів широкого спектру дії та/або призначення емпіричної терапії проти небактеріальних збудників, обирають специфічне лікування, спрямоване проти конкретного збудника.

2. Обґрунтування

У пацієнтів, які отримують АРТ, мають невизначуваний рівень вірусного навантаження РНК ВІЛ та високий показник кількості клітин CD4

(>350 клітин/мкл), клінічний перебіг і наслідки пневмонії подібні до таких у неінфікованих ВІЛ пацієнтів.

Крім показника кількості клітин CD4 суттєву роль відіграють фактори ризику, наявність супутніх захворювань у пацієнта, специфіка збудника, тому діагностичний процес полягає у проведенні комплексного клінічного оцінювання із врахуванням результатів візуалізації верхніх дихальних шляхів і легенів, а також результатів мікроскопічного та культурального досліджень.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) проведення клінічного оцінювання стану пацієнта:

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; лихоманка, тахікардія та/або гіпотонія можуть бути ознаками сепсису;

тахіпноє і зниження насичення киснем артеріальної крові є ознаками пневмонії середнього–високого ступеня тяжкості, у таких випадках рекомендоване лікування пацієнтів в умовах стаціонару;

2) 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 комп'ютерної томографії грудної клітки, але використання цього методу у рутинній практиці не рекомендовано. Для діагностики пневмонії також може бути використано ультразвукове дослідження легень;

3) 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;

4) враховуючи підвищену частоту захворюваності на ТБ серед ЛЖВ, за наявності ознак пневмонії слід провести диференційну діагностику з ТБ. Лікування пацієнтів з клінічними та рентгенологічними ознаками ТБ слід проводити відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги, затверджених МОЗ, також потрібно взяти 2–3 зразки мокротиння для визначення вмісту кислотостійких бактерій;

5) мікробіологічне тестування має включати обстеження верхніх дихальних шляхів на SARS-CoV-2, грип у відповідний сезон і, за необхідності, тестування на інші респіраторні інфекції. Діагноз, підтверджений результатами мікробіологічного дослідження, дозволяє обрати лікування, спрямоване проти специфічного збудника, та відмінити терапію із

застосуванням антибактеріальних лікарських засобів широкого спектру дії та/або емпіричну терапію;

6) при підозрі на негоспітальну пневмонію у ЛЖВ, які мають задовільне самопочуття і не потребують госпіталізації, проведення тестування на визначення збудника не є обов'язковим, особливо за неможливості негайного проведення мікробіологічного дослідження;

7) у пацієнтів, госпіталізованих з підозрою на негоспітальну пневмонію, зокрема в осіб, які не отримують АРТ або мають кількість клітин $CD4 < 350$ клітин/мкл (особливо з кількістю клітин $CD4 < 100$ клітин/мкл), 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;

8) в інтубованих пацієнтів зразок ендотрахеального аспірату слід взяти одразу після інтубації; може знадобитись проведення бронхоскопії;

9) за наявності епідеміологічних, клінічних або радіологічних ознак, що свідчать про підозру на специфічні патогени, які можуть змінити стандартні рішення щодо емпіричного лікування, слід провести мікробіологічне діагностичне тестування;

10) проведення діагностичної плевральної пункції рекомендовано в усіх пацієнтів 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 плеврального випоту;

11) враховуючи підвищений ризик інвазивного пневмококового захворювання у пацієнтів з ВІЛ, слід пильно відстежувати ознаки позалегенових ускладнень інфекції;

Бажані:

12) у госпіталізованих пацієнтів рекомендовано провести тестування зразків сечі на антиген *L. pneumophila* та *S. pneumoniae*, особливо в осіб із тяжкою негоспітальною пневмонією;

13) 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 антибактеріальної терапії.

Глава III. Лікування бактеріальних респіраторних захворювань

1. Положення стандарту медичної допомоги

Головні принципи лікування негоспітальної бактеріальної пневмонії у ЛЖВ є такими, як і у неінфікованих ВІЛ пацієнтів. Як зазначено у розділі II цього СМД, взяття необхідних зразків слід проводити до початку антибактеріальної терапії. Втім терапію із застосуванням антибактеріальних лікарських засобів слід призначати швидше, до отримання результатів діагностичного дослідження. Призначення антибактеріальних лікарських

засобів здійснюють з урахуванням рекомендацій галузевих стандартів медичної допомоги.

2. Обґрунтування

Емпірична терапія має певну специфіку залежно 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 опортуністичної інфекції легень, як-от пневмоцистна пневмонія, що може 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.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) оцінювання тяжкості захворювання та призначення амбулаторного чи стаціонарного лікування пацієнта;
- 2) пацієнти з низьким ризиком, за відсутності ускладнюючих факторів та проблем із дотриманням схеми лікування, можуть отримувати лікування амбулаторно;
- 3) пацієнти з тяжкою негоспітальною пневмонією, зокрема за наявності шоку або дихальної недостатності, потребують спеціалізованої медичної допомоги, зазвичай із госпіталізацією до відділення інтенсивної терапії;
- 4) при наданні амбулаторного лікування ЛЖВ слід призначати бета-лактамі антибактеріальні лікарські засоби для перорального застосування + макроліди для перорального застосування або фторхінолони для перорального застосування;
- 5) ЛЖВ, які отримують лікування в умовах стаціонару, слід призначати в/в бета-лактамі антибактеріальні лікарські засоби + макроліди або в/в фторхінолони;
- 6) у пацієнтів із тяжкою пневмонією, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, слід застосовувати в/в бета-лактамі антибактеріальні лікарські засоби та/або в/в азитроміцин, або в/в фторхінолони;
- 7) за наявності факторів ризику інфікування *Pseudomonas* слід застосовувати бета-лактамі антибактеріальні лікарські засоби + ципрофлоксацин або левофлоксацин, активні щодо синьогнійної палички;
- 8) за наявності факторів ризику інфікування *S. aureus*, зокрема штамми метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus*, до антибактеріальних лікарських засобів слід додати ванкоміцин або лінезолід;

9) після ідентифікації збудника пневмонії за допомогою надійних мікробіологічних методів антибактеріальну терапію слід модифікувати – лікування має бути спрямоване безпосередньо на виявлений мікроорганізм;

10) у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які отримують в/в антибактеріальну терапію, можливість переведення на пероральну терапію слід розглядати після покращення клінічних показників, якщо пацієнт здатен ковтати і переносити лікарські засоби для п/о застосування, а також за відсутності порушень функцій шлунково-кишкового тракту;

11) у пацієнтів з бактеріальною пневмонією, які ще не отримують АРТ, її слід розпочати негайно (тобто протягом двох тижнів після початку лікування пневмонії), якщо супутні захворювання не є протипоказаннями до призначення АРТ;

12) моніторинг відповіді на терапію:

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 антибактеріальної терапії;

пацієнти з кількістю клітин $CD4 < 100$ клітин/мкл, 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. Зазвичай покращення рентгенологічних показників відзначають після стабілізації клінічного стану;

пацієнти, які не реагують на відповідну антибактеріальну 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);

13) призначення антибактеріальної терапії вагітним жінкам здійснюють з урахуванням можливого тератогенного впливу антибактеріальних лікарських засобів.

Розділ 6. Профілактика, діагностика і лікування бактеріальних кишкових інфекцій

Глава I. Профілактика бактеріальних кишкових інфекцій

1. Положення стандарту медичної допомоги

Частота виникнення кишкових інфекцій, збудниками яких є грамнегативні бактерії, у дорослих, які живуть з ВІЛ, перевищує принаймні у 10 разів показники серед загальної популяції, проте є нижчою серед

пацієнтів, які отримують АРТ. Ймовірним джерелом більшості кишкових інфекцій у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією є споживання контамінованої їжі або води. Сексуальна активність із можливістю прямого або непрямого фекально-орального контакту також збільшує ризик інфікування, зокрема такими збудниками, як *Shigella* та *Campylobacter*. Пов'язані з 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.

2. Обґрунтування

Ризик бактеріальної діареї варіює залежно від кількості клітин CD4 – він є найбільшим у пацієнтів в клінічній стадії СНІДу та/або осіб з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мкл. Кишковими бактеріями, що найчастіше висівають у дорослих, які живуть з ВІЛ, є *Salmonella* (зокрема серотипи *Salmonella enterica Typhimurium* та *Enteritidis*), *Shigella* і *Campylobacter*.

Показники клінічного стану пацієнта та кількості клітин CD4 є визначальними при виборі профілактичних заходів. Водночас частота кишкових інфекцій, збудниками яких є грамнегативні бактерії, у людей, які живуть з ВІЛ і отримують АРТ, є нижчою.

Призначення протимікробної профілактики розглядають у рідкісних випадках в осіб з імунодефіцитом, які багато подорожують, із врахуванням стадії імунодефіциту, місця призначення і тривалості подорожі, а також у вагітних жінок.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) інформування пацієнта щодо необхідності дотримання призначеного режиму АРТ;

2) для зниження ризику кишкової інфекції пацієнтам слід рекомендувати регулярно мити руки водою з милом (оскільки засоби на основі спирту не вбивають спори патогенів), а також після потенційного контакту з фекаліями, зокрема при зміні пелюшок дитині, контактах з тваринами, після роботи в саду або інших контактів із ґрунтом, перед приготуванням та вживанням їжі;

3) інформування пацієнта щодо високого ризику при незахищених статевих орально-анальних контактах, щодо необхідності використання бар'єрних засобів захисту під час сексу та важливості додаткових гігієнічних процедур;

4) призначення протимікробної профілактики для запобігання бактеріальному захворюванню кишківника зазвичай **не рекомендовано**;

5) у пацієнтів, які довготривало подорожують, слід розглянути доцільність призначення протимікробної профілактики із застосуванням фторхінолонів або рифаксиміну, наприклад, в осіб з імунодефіцитом, які багато подорожують, враховуючи стадію імунодефіциту, місце призначення і тривалість подорожі. У пацієнтів, які вже отримують TMP-SMX для профілактики іншої патології, продовжують дане призначення;

6) у вагітних жінок для профілактики призначають азитроміцин;

7) доцільність проведення вторинної профілактики слід розглядати за наявності рецидивної бактеріємії, асоційованій із *Salmonella*, рецидивному шигельозі або кампілобактеріозі. Спеціалістам слід враховувати переваги та ризики довготривалого застосування антибактеріальних лікарських засобів. Також слід пам'ятати, що рецидив може бути ознакою розвитку резистентності до антибактеріальних лікарських засобів.

Призначення вторинної профілактики слід розглянути:

- при рецидивній бактеріємії, асоційованій із сальмонельозом;
- при рецидивному гастроентериті (за наявності або відсутності бактеріємії);
- при кількості клітин CD4 < 200 клітин/мкл та тяжкій діареї.

Показання для припинення вторинної профілактики:

- одужання від сальмонельозу;
- наявність відповіді на АРТ;
- досягнення стійкого підвищення кількості клітин CD4 до рівня > 200 клітин/мкл.

Глава II. Діагностика бактеріальних кишкових інфекцій

1. Положення стандарту медичної допомоги

При обстеженні пацієнтів з діарейним синдромом слід враховувати повний анамнез інфікування, провести оцінювання отриманих лікарських засобів через можливість виникнення діареї як побічної реакції на деякі антиретровірусні та антибактеріальні лікарські засоби, визначити кількісні характеристики захворювання (частота випорожнень, їх об'єм, тривалість діареї і наявність крові у випорожненнях), а також визначити супутні ознаки й симптоми, наприклад, тривалість лихоманки.

Етіологічний діагноз ґрунтується на результатах культурального дослідження зразків калу та крові або дослідження з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції, імуноферментного аналізу, фенотипічного тестування на чутливість до антибактеріальних лікарських засобів для виділених кишкових патогенів.

2. Обґрунтування

Тяжка позалікарняна діарея визначається як ≥ 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 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ризик важкого перебігу тяжкої форми захворювання підвищується із прогресуванням імунодефіциту.

Найчастіше бактеріальні кишкові інфекції викликають грамнегативні бактерії, а саме: *Salmonella* (зокрема серотипи *Salmonella enterica Typhimurium* та *Enteritidis*), *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* (далі – КДІ). Ризик розвитку бактеріальної діареї залежить від рівня імуносупресії і є найвищим у осіб, які хворіють на СНІД та/або в осіб з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мкл.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) основними клінічними синдромами інфікування грамнегативними кишковими бактеріями у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією 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;

2) фізикальний огляд має включати вимірювання температури тіла, оцінювання рівня зневоднення і визначення нутритивного статусу;

3) діагноз кишкової інфекції, збудником якої є грамнегативні бактерії, визначається за результатами культурального дослідження калу, що необхідно задля проведення фенотипічного тестування на чутливість до антибактеріальних лікарських засобів для виділених кишкових патогенів, та крові, або за результатами молекулярних методів дослідження калу;

4) ендоскопічне обстеження зазвичай слід проводити лише у разі відсутності збудника за результатами посіву калу, мікроскопічного дослідження, аналізу для виявлення токсину *C. Difficile* та культурального дослідження крові або при 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 комплекс *Mycobacterium avium*, або за наявності неінфекційних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту;

5) у пацієнтів із симптомами проктиту або коліту, за відсутності у посіві калу патогенних кишкових бактерій, доцільним є проведення діагностичного обстеження, включаючи аноскопію (діагностика первинної сифіломи – шанкру, виявлення клінічних ознак запального процесу тощо), посів (гонококова інфекція, трихомоніаз тощо) та біопсію, для виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Глава III. Лікування бактеріальних кишкових інфекцій та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Клінічне ведення пацієнта, тривалість і вибір протимікробної терапії, особливості моніторингу впродовж лікування та після його завершення, ймовірність виникнення рецидиву визначають залежно від результатів лабораторних досліджень щодо наявного збудника бактеріальної кишкової інфекції.

2. Обґрунтування

Частота виникнення, ступінь тяжкості та ризик рецидиву бактеріальних кишкових інфекцій зазвичай низькі у пацієнтів, які дотримуються режиму АРТ та в яких утримується високий показник кількості клітин CD4.

Вибір методу лікування діареї у людей, які живуть з ВІЛ, залежить від рівня імунної супресії, ступеня дегідратації, виділеного збудника та його чутливості до антибактеріальних лікарських засобів.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) моніторинг дотримання пацієнтом призначеного режиму АРТ та визначення його ефективності; за необхідності, проведення оптимізації режиму АРТ. Якщо пацієнт не отримує АРТ, її слід невідкладно призначити відповідно до Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 3 червня 2025 року № 916;

Емпірична терапія

2) пацієнтів слід інформувати про важливість забезпечення належної гідратації, а за наявності показань призначати в/в введення регідратаційних розчинів;

3) пацієнтам слід рекомендувати дотримуватись дієти з виключенням жирів, молочних продуктів та складних вуглеводів;

4) після взяття зразків калу для діагностичного дослідження призначають емпіричну антибактеріальну терапію, тривалість якої визначають із врахуванням кількості клітин CD4 та клінічної картини. При дослідженні зразків калу слід провести визначення чутливості до антибактеріальних лікарських засобів для підтвердження вибору лікарського засобу. Подальші дослідження не потрібні, а також не потрібне призначення іншого лікування, окрім пероральної регідратації, наприклад, у пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 500 клітин/мкл, в яких рідкі випорожнення тривають упродовж 1–2 днів та не супроводжуються лихоманкою або наявністю крові у випорожненнях;

5) якщо діарея є причиною зниження якості життя або непрацездатності у людей, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4 на рівні 200–500 клітин/мкл, можливим є призначення короткотривалого курсу антибактеріальних лікарських засобів (наприклад, ципрофлоксацину протягом п'яти днів). Альтернативними лікарськими засобами є цефтриаксон або цефотаксим для внутрішньовенного введення;

6) пізніше терапія має бути скоригована з урахуванням результатів діагностичного обстеження;

Специфічна терапія за наявності збудника *Salmonella spp.*

7) для терапії першого ряду при захворюванні, збудником якого є *Salmonella*, рекомендовано призначення фторхінолонів. Перевагу слід надавати ципрофлоксацину;

8) залежно від чутливості до антибактеріальних лікарських засобів, альтернативою фторхінолонам є TMP-SMX або цефалоспорини широкого спектру дії, як-от цефтриаксон чи цефотаксим;

9) для пацієнтів з кількістю клітин CD4 > 200 клітин/мкл із неважким гастроентеритом за відсутності бактеріємії достатнім є призначення терапії тривалістю 7–14 днів. За наявності бактеріємії 14-денного курсу лікування

з подальшим підтвердженням відсутності бактеріємії може бути достатньо. При стійкій бактеріємії або наявності ускладнень захворювання, тобто з появою метастатичних вогнищ, знадобиться триваліший курс лікування;

10) для пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (тобто з кількістю клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл) зазвичай рекомендовано призначення лікування антибактеріальними лікарськими засобами тривалістю 2–6 тижнів;

11) у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією наявність бактеріємії, асоційованої із сальмонельозом, яку зазвичай відзначають в осіб з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, потребує проведення клінічного моніторингу після лікування для своєчасного виявлення рецидиву. Ознаками рецидиву є наявність бактеріємії або локалізованого вогнища інфекції, зокрема внутрішньочеревні, ендотеліальні вогнища, ураження сечовивідних шляхів, м'яких тканин, кісток і суглобів, легень чи оболонок мозку. Показання до призначення вторинної профілактики та її припинення наведено у розділі I цього СМД. При рецидивах кишкових інфекцій та/або бактеріємії, пов'язаній із наявністю *Salmonella*, доцільність якнайшвидшого призначення АРТ не залежить від показника кількості клітин $CD4$, тобто наявність кишкової інфекції не є приводом для відтермінування початку АРТ;

Специфічна терапія за наявності збудника *Shigella spp.*

12) рекомендованим є призначення фторхінолонів, оптимально – ципрофлоксацину, впродовж 7–10 днів. Залежно від чутливості до антибактеріальних лікарських засобів, альтернативою є застосування TMP-SMX (7–10 днів) або азитроміцину (5 днів);

13) при лікуванні бактеріємії, асоційованої із шигельозом, доцільним є збільшення тривалості терапії до 14 днів;

14) можливим є виникнення рецидивів інфекції, зокрема в осіб з кількістю клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл; у таких випадках рекомендовано продовжити термін антибактеріальної терапії до 6 тижнів;

Специфічна терапія за наявності збудника *Campylobacter spp.*

15) рекомендовано проведення культурального дослідження та визначення чутливості ізолятів *Campylobacter* до антибактеріальних лікарських засобів;

16) пацієнтам з легкою формою захворювання та кількістю клітин $CD4 > 200$ клітин/мкл рекомендовано не призначати лікування, за винятком випадків із збереженням симптомів більше декількох днів;

17) 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;

18) пацієнтам із бактеріємією, асоційованою із кампілобактеріозом, призначають фторхінолон (за умови наявності чутливості до нього отриманих ізолятів) впродовж 14 днів;

19) існує ризик рецидиву інфекції, зокрема в осіб з кількістю клітин CD4<200 клітин/мкл. При виникненні рецидиву рекомендовано продовжити термін антибактеріальної терапії до 2–6 тижнів;

Специфічна терапія за наявності збудника *Clostridium difficile*

20) лікування КДІ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією є таким саме, як і в осіб, не інфікованих ВІЛ, – призначають ванкоміцин в дозі 125 мг, п/о, 4 рази на добу, протягом 10 днів;

21) при КДІ помірного ступеня тяжкості рекомендовано призначення амбулаторного лікування ванкоміцином або альтернативним лікарським засобом – метронідазолом в дозі 500 мг, п/о, 3 рази на добу протягом 10 днів;

22) факторами ризику рецидиву КДІ є:

вік ≥ 65 років;

наявність попередніх епізодів КДІ в анамнезі;

ослаблений імунітет;

тяжкий перебіг КДІ;

наявність певних вірулентних штамів;

Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій

23) необхідно проводити ретельний моніторинг відповіді на терапію, яка клінічно визначається зниженням вираженості системних ознак і симптомів, припиненням діареї, очищенням інфікованих тканин або рідин організму;

24) за відсутності клінічних симптомів проведення подальшого культурального дослідження калу для підтвердження очищення організму від збудника не потрібне;

25) за відсутності клінічної відповіді на належну антибактеріальну терапію слід розглянути доцільність повторного проведення культурального дослідження зразків калу;

26) за наявності стійкої або рецидивної діареї всупереч терапії слід провести обстеження для виявлення іншої кишкової інфекції;

Особливі рекомендації під час вагітності

27) враховуючи профіль безпеки, за необхідності призначення антибактеріальної терапії у схемах першого ряду слід застосовувати цефалоспорины або азитроміцин залежно від збудника та результатів визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів;

28) із врахуванням результатів визначення чутливості мікроорганізмів або при невдачі терапії першого ряду у жінок, які живуть з ВІЛ, під час вагітності можна застосовувати хінолони для лікування бактеріальних кишкових інфекцій.

Розділ 7. Профілактика, діагностика і лікування кандидозу з ураженням шкіри та слизових оболонок

Глава І. Первинна і вторинна профілактика кандидозу

1. Положення стандарту медичної допомоги

Планове призначення первинної профілактики кандидозу слизових оболонок у людей, які живуть з ВІЛ, не рекомендовано.

Призначення постійної супресивної терапії рекомендовано у випадках виникнення частих або тяжких рецидивів кандидозу.

2. Обґрунтування

Мікроорганізми роду *Candida* входять до складу нормальної мікрофлори слизових оболонок здорової людини. Способи запобігання зараженню цими грибами відсутні.

Проведення планової первинної профілактики не рекомендовано, оскільки кандидоз слизових оболонок не є тяжким і загрозливим для життя захворюванням. Наслідком призначення первинної протигрибкової профілактики може бути розвиток резистентності до лікарських засобів у штамів *Candida* та виникнення значних міжлікарських взаємодій.

У людей, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4<150 клітин/мкл було виявлено нижчу частоту виникнення епізодів орофарингеального кандидозу та інших інвазивних грибових інфекцій при проведенні тривалої терапії із застосуванням флуконазолу (3 рази на тиждень) порівняно до періодичного призначення флуконазолу для лікування рецидивів.

Проте призначення вторинної профілактики (постійної супресивної терапії) для запобігання рецидивам орофарингеального або вагінального кандидозу у більшості випадків не рекомендовано (за винятком частих рецидивів важкого ступеня), 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.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) планове призначення первинної профілактики кандидозу слизових оболонок не рекомендовано;

2) призначення вторинної профілактики (постійної супресивної терапії) для запобігання виникненню рецидиву орофарингеального або вагінального кандидозу не рекомендовано, за винятком частих рецидивів із тяжким перебігом;

3) при частих або тяжких рецидивах можливе пероральне призначення флуконазолу для супресивної терапії з метою запобігання орофарингеальному кандидозу, кандидозу стравоходу чи вагінальному кандидозу:

при орофарингеальному кандидозі: флуконазол в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу або три рази на тиждень;

при кандидозі стравоходу: флуконазол в дозі 100–200 мг, один раз на добу або посаконазол в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу;

при вагінальному кандидозі: флуконазол в дозі 150 мг, п/о, один раз на тиждень;

4) при призначенні супресивної терапії із застосуванням лікарських засобів групи азолів слід враховувати ризик розвитку вторинної резистентності до цієї групи лікарських засобів.

Рішення щодо призначення вторинної профілактики має ґрунтуватись на врахуванні наступних факторів:

- вплив рецидиву на самопочуття та якість життя пацієнта;
- потреба у профілактиці інших грибкових інфекцій;
- ризик виникнення побічних реакцій;
- взаємодії лікарських засобів;

5) доцільним є припинення вторинної профілактики при збільшенні кількості клітин CD4 до рівня >200 клітин/мкл після початку АРТ.

Глава II. Діагностика кандидозу

1. Положення стандарту медичної допомоги

Орофарингеальний кандидоз зазвичай діагностують на основі клінічних симптомів ураження слизової оболонки ротової порожнини. За необхідності лабораторного підтвердження проводять мікроскопічне дослідження зразків зі слизових оболонок. При резистентних формах кандидозу необхідним є проведення мікробіологічного підтвердження і тестування на чутливість *Candida spp.*

Кандидоз стравоходу можна діагностувати клінічно, якщо нещодавно виникла дисфагія і вже наявний орофарингеальний кандидоз. Діагноз часто встановлюють емпірично, враховуючи симптоматику та відповідь на лікування. Для підтвердження діагнозу кандидозу стравоходу слід провести ендоскопічну візуалізацію уражень із гістологічним підтвердженням наявності грибків роду *Candida* у тканинах та культуральне дослідження для ідентифікації збудника.

Вагінальний кандидоз діагностують за клінічною картиною та результатами виявлення характерних бластул і грибків із гіфами у вагінальному секреті.

Усіх пацієнтів із вперше виявленим орофарингеальним кандидозом або кандидозом стравоходу і невідомим ВІЛ-статусом необхідно обстежити на ВІЛ.

2. Обґрунтування

У людей, які живуть з ВІЛ, часто спостерігають орофарингеальний кандидоз та кандидоз стравоходу. Здебільшого збудником захворювання є *Candida albicans*, інколи виявляють *Candida crusei* та *Candida glabrata*. Розвиток орофарингеального кандидозу та кандидозу стравоходу є індикатором імунодефіциту; найчастіше його виявляють у пацієнтів з кількістю клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл.

Орофарингеальний кандидоз супроводжується наявністю безболісних білих кремоподібних бляшок на слизових оболонках ротової порожнини. Рідше спостерігають еритематозні плями без білого нальоту на піднебінні або язичку. Мікроорганізми роду *Candida* також можуть бути причиною ангулярного хейліту.

Симптомами кандидозу стравоходу зазвичай є пекучий за грудинний біль або дискомфорт та болісні відчуття при ковтанні; інколи кандидоз стравоходу може мати безсимптомний перебіг. При ендоскопічному обстеженні виявляють білі бляшки або поверхневі виразки слизової оболонки стравоходу із білуватим ексудатом.

Вагінальний кандидоз характеризується наявністю білих вагінальних виділень, асоційованих із свербіжем слизових оболонок, має рецидивуючий перебіг. У жінок із прогресуючим імунodefіцитом можливий важчий перебіг захворювання із частими рецидивами.

Вагінальний кандидоз, однократний епізод або рецидивуючий перебіг, часто спостерігають у неінфікованих ВІЛ жінок. Впровадження АРТ забезпечило значне зниження частоти випадків орофарингеального кандидозу та кандидозу стравоходу, а також істотне зниження частоти випадків стійкого захворювання.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

Орофарингеальний кандидоз

1) проведення огляду пацієнта для виявлення клінічних симптомів:

безболісні білі кремоподібні бляшки на слизових оболонках ротової порожнини, що легко видаляються шпателем або іншим інструментом на відміну від волосистої лейкоплакії язика;
еритематозні плями без білого нальоту на піднебінні або язичку, наявність яких спостерігають рідше;
болісні відчуття на уражених ділянках;
втрата смаку та ускладнення ковтання;
прояви ангулярного хейліту;

2) 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 *Candida* проводять культуральне дослідження ексудату;

Кандидоз стравоходу

3) симптомами зазвичай є пекучий за грудинний біль або дискомфорт та болісні відчуття при ковтанні; інколи кандидоз стравоходу може мати безсимптомний перебіг;

4) для встановлення діагнозу кандидозу стравоходу необхідним є проведення безпосередньої ендоскопічної візуалізації уражень із гістологічним підтвердженням наявності характерних грибів роду *Candida* у тканинах та культурального дослідження для ідентифікації збудника;

Вагінальний кандидоз

5) характеризується наявністю білих вагінальних виділень, асоційованих із свербіжем слизових оболонок різного ступеня тяжкості, що супроводжується спорадичними рецидивами;

6) рекомендовано проведення мікроскопічного дослідження зразків вагінального секрету, оброблених гідроксидом калію, на наявність характерних бластул та грибів із гіфами у вагінальному секреті.

Глава III. Лікування кандидозу та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікарські засоби групи азолів є основними при лікуванні кандидозу ротової порожнини або стравоходу у людей, які живуть з ВІЛ.

За даними окремих досліджень, ефективність флуконазолу при лікуванні орофарингеального кандидозу є вищою порівняно до використання лікарських засобів для зовнішнього застосування.

Невдача протигрибкової терапії визначається за наявністю ознак чи симптомів орофарингеального кандидозу або кандидозу стравоходу після 7–14 днів належної протигрибкової терапії.

При застосуванні для терапії лікарських засобів групи азолів слід враховувати взаємодії між лікарськими засобами для лікування інших інфекційних захворювань і АРТ. Прийом АРТ асоціюється з істотним зниженням частоти випадків кандидозу.

2. Обґрунтування

У більшості пацієнтів з кандидозом шкіри та слизових оболонок відзначають швидку відповідь на протигрибкову терапію через 48–72 години.

Резистентність до флуконазолу (або інших лікарських засобів групи азолів) є наслідком попереднього багаторазового і довготривалого прийому цих лікарських засобів. В таких умовах резистентність мікроорганізмів виду *Candida albicans* асоціюється із поступовою появою інших представників цього роду, зокрема *Candida glabrata*, призводячи до стійкого кандидозу слизових оболонок у пацієнтів із прогресуючим імунodefіцитом та низьким показником кількості клітин CD4.

Рефрактерне захворювання спостерігають приблизно у 4–5% людей, які живуть з ВІЛ, хворих на кандидоз ротової порожнини або стравоходу, з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мкл та пацієнтів, яким призначали численні курси терапії із застосуванням протигрибкових лікарських засобів групи азолів.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

Орофарингеальний кандидоз, перший епізод (тривалість терапії: 7–14 днів)

1) рекомендована схема: флуконазол в дозі 100 мг, п/о, один раз на добу;

2) альтернативні схеми:

ітраконазол у формі розчину до п/о застосування в дозі 200 мг, п/о, щоденно; *або*

посаконазол у формі суспензії для п/о застосування в дозі 400 мг, п/о, двічі на добу протягом одного дня, далі – 400 мг/добу; *або*

ністатин у формі суспензії в дозі 4–6 мл, чотири рази на добу або 1–2 пастилки, 4–5 разів на добу;

3) при рефрактерних формах орофарингеального кандидозу тривалість терапії протигрибковими лікарськими засобами слід продовжити до 14–28 днів, розглянути застосування інших лікарських засобів групи азолів;

Кандидоз стравоходу (тривалість терапії: 14–21 день)

4) для ефективного лікування кандидозу стравоходу необхідним є призначення системних протигрибкових лікарських засобів;

5) рекомендовані схеми:

флуконазол в дозі 100 мг (до 400 мг), п/о або в/в, один раз на добу;
або

ітраконазол у формі розчину для п/о застосування в дозі 200 мг, п/о, щоденно;

6) альтернативні схеми:

вориконазол в дозі 200 мг, п/о або в/в, два рази на добу; *або*

посаконазол в дозі 400 мг, п/о, два рази на добу; *або*

каспофунгін в дозі 50 мг, в/в, щоденно; *або*

амфотерицин В в дозі 0,6 мг/кг, в/в, щоденно;

7) за відсутності у пацієнта відповіді на протигрибкову терапію рекомендовано проведення ендоскопії для визначення причини езофагіту через вплив інших мікроорганізмів (цитомегаловірусна інфекція, вірус простого герпесу) або виявлення резистентного до лікарських засобів штаму *Candida*;

Вагінальний кандидоз

8) рекомендовані схеми:

флуконазол в дозі 150 мг, п/о, одноразово; *або*

лікарські засоби групи азолів для місцевого застосування, 3–7 днів;

9) альтернативна схема:

ітраконазол у формі розчину для перорального застосування в дозі 200 мг, п/о, 3–7 днів;

10) якщо передбачається, що тривалість прийому лікарських засобів групи азолів перевищить 21 день, доцільним є проведення регулярного моніторингу функцій печінки;

11) невдачу протигрибкової терапії зазвичай визначають за наявністю ознак чи симптомів орофарингеального кандидозу або кандидозу стравоходу після належної протигрибкової терапії впродовж 7–14 днів;

12) особливі рекомендації під час вагітності:

лікарські засоби групи азолів є тератогенними, їх застосування у першому триместрі вагітності не рекомендовано. За можливості при лікуванні кандидозу ротової порожнини або вагінального кандидозу у вагітних жінок перевагу слід надавати лікарським засобам для зовнішнього застосування;

впродовж першого триместру вагітності рекомендовано застосування амфотерицину В.

Розділ 8. Профілактика, діагностика і лікування криптококозу**Глава І. Профілактика криптококозу****1. Положення стандарту медичної допомоги**

Криптококова інфекція спричиняє високий рівень захворюваності і смертності у людей, які живуть з ВІЛ. Загалом 90% випадків криптококової інфекції спостерігають при прогресуючій ВІЛ-інфекції, особливо при

кількості клітин $CD4 < 100$ клітин/мкл. Рівень захворюваності на криптококоз суттєво знизився серед людей, які живуть з ВІЛ і отримують ефективну АРТ.

Виявлення CrAg у зразках крові можливе у період від кількох тижнів або місяців до появи симптомів захворювання. У людей із нещодавно виявленою ВІЛ-інфекцією з кількістю клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл за відсутності явних клінічних ознак менінгіту необхідно проводити скринінг на CrAg (тестування на визначення сироваткового CrAg з подальшим титруванням). Отримання позитивного результату свідчить про необхідність проведення дослідження зразків спинномозкової рідини (далі – СМР) щодо наявності інфекції центральної нервової системи (далі – ЦНС), особливо, коли титр CrAg за результатами імунохроматографічного тесту IMMY CrAg LFA (далі – LFA) у сироватці крові становить $\geq 1:160$. Залежно від титру CrAg для профілактики прогресування інфекції та попередження розвитку тяжкого захворювання призначають превентивну протигрибкову терапію.

«Вхідними воротами» інфекції частіше є верхні дихальні шляхи. Медичні працівники повинні проводити консультування людей, які живуть з ВІЛ, щодо шляхів передачі криптококозу.

Вторинну медикаментозну профілактику/підтримувальну терапію для попередження рецидиву криптококозу слід призначати одразу після завершення ефективної індукційної та консолідуючої фази лікування криптококозу і продовжувати щонайменше протягом одного року з початку протигрибкової терапії до відновлення імунітету на фоні ефективної АРТ, коли показник кількості клітин $CD4$ становитиме > 100 клітин/мкл та зберігатиметься стабільним на цьому рівні з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ у плазмі крові впродовж 3 місяців.

2. Обґрунтування

Криптококи повсюдно поширені у навколишньому середовищі. У людей, які живуть з ВІЛ, контакт із птахами, висушеним пташиним послідом, зокрема від курей і домашніх птахів, може підвищувати ризик зараження криптококами.

Захворювання на криптококоз у людей, які живуть з ВІЛ, розвивається переважно внаслідок реактивації латентної інфекції *C. Neoformans* або *C. gattii*. Реактивація обумовлена прогресуючою імуносупресією та відсутністю ефективної АРТ. Криптококоз рідко спостерігають серед пацієнтів з кількістю клітин $CD4$ понад 200 клітин/мкл. До групи найбільшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мкл.

Ранній початок АРТ залишається важливою профілактичною стратегією для зниження ризику захворювання на криптококоз та пов'язаним з ним високим рівнем смертності. Проте багатьом людям, які живуть з ВІЛ, встановлюють діагноз криптококового захворювання лише на стадії прогресуючої ВІЛ-інфекції.

Врахування показників клінічного стану пацієнта та кількості клітин $CD4$ можуть допомогти лікарю у визначенні рекомендацій щодо проведення профілактики.

Проведення скринінгу на CrAg та призначення превентивної протигрибової терапії у разі отримання позитивного результату – це оптимальний підхід для попередження ризику прогресування і профілактики розвитку тяжкого перебігу захворювання.

Вторинна медикаментозна профілактика/підтримувальна терапія є третьою обов'язковою фазою схеми лікування криптококозу, необхідною для запобігання рецидиву захворювання.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

Первинна профілактика криптококозу

1) проведення консультування людей, які живуть з ВІЛ, щодо шляхів передачі криптококозу з рекомендацією уникати місць скупчення птахів та контактування із пташиним послідом, особливо пацієнтам з ВІЛ-інфекцією із кількістю клітин $CD4 < 100$ клітин/мкл;

2) всім дорослим і підліткам, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл рекомендовано пройти рутинний скринінг на CrAg перед початком або поновленням АРТ;

3) у разі отримання позитивного результату серологічного дослідження на CrAg, за умови виключення діагнозу криптококового менінгіту, легеневої або інфекції іншої локалізації, необхідно провести кількісне визначення CrAg у зразках крові шляхом титрування;

4) залежно від отриманого результату титрування сироваткового CrAg слід призначити превентивну протигрибову терапію за відповідною схемою, наведеною у розділі III цього СМД.

Глава II. Діагностика криптококозу

1. Положення стандарту медичної допомоги

Встановлення діагнозу «криптококоз» у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ґрунтується на комбінації клінічних даних підгострого ураження головного мозку з проявами менінгіту або менінгоенцефаліту, рідше – дисемінованої інфекції чи ураження легень, даних лабораторних та інструментальних досліджень.

Діагноз криптококового менінгіту підтверджують виявленням збудника за результатами культурального дослідження зразків крові чи СМР, мікроскопічного дослідження зразків СМР з використанням забарвлення тушшю або тесту на CrAg.

За результатами дослідження зразків СМР зазвичай виявляють незначне підвищення вмісту білка, низьку або нормальну концентрацію глюкози та плеоцитоз, переважно лімфоцитарний.

Кількість клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл є лабораторним критерієм ризику розвитку криптококозу, особливо за відсутності ефективної АРТ. До групи більшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мкл.

Обов'язковим є проведення в усіх дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл скринінгу на CrAg перед початком або поновленням АРТ із подальшим титруванням при отриманні

позитивного результату та проведенням діагностичної ЛП для вирішення питання призначення схеми протигрибкової терапії.

Результат тестування зразків сироватки крові на CrAg може бути негативним при ізольованому захворюванні легень, тому для встановлення діагнозу необхідним є проведення мікроскопічного та культурального дослідження респіраторних зразків (зразків біопсії, бронхоальвеолярного лаважу або плевральної рідини). При ізольованому ураженні легень виявляють затемнення долі легені, дольові та вузлові інфільтрати під час проведення рентгенологічного обстеження.

2. Обґрунтування

Криптококоз – найпоширеніша дисемінована інвазивна грибкова інфекція, яка виникає у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією і є причиною загрозової для життя захворюваності та смертності. Захворювання на криптококоз у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією переважно розвивається внаслідок реактивації латентної хронічної інфекції, спричиненої грибами виду *Cryptococcus neoformans* або *C. Gattii*, за відсутності проведення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та призначення ефективної АРТ.

Визначення показника кількості клітин CD4 у периферичній крові слід проводити у пацієнтів з клінічними проявами, які можуть свідчити про наявність криптококозу, для покращення клінічної діагностики криптококового менінгіту, а також в усіх людей, які живуть з ВІЛ, для призначення належних профілактичних заходів та обов'язкового превентивного протигрибкового лікування.

Виявлення CrAg в крові можливе у період від кількох тижнів або місяців до появи симптомів. Проведення тестування на CrAg у крові людей, які живуть з ВІЛ, дає можливість виявити криптококову інфекцію на ранніх етапах. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією із позитивним результатом тесту на CrAg проведення титрування зразків крові та діагностичної ЛП за наявності чи відсутності клінічних проявів дає змогу діагностувати криптококовий менінгіт або визначити ризик прогресування захворювання. Усі випадки з позитивним результатом тестування на CrAg у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією потребують розгляду для призначення лікування. У людей, які живуть з ВІЛ, при титрі CrAg у сироватці крові за результатами тесту LFA $\geq 1:160$ ймовірність наявності дисемінованої форми захворювання підвищується, а при титрі $\geq 1:640$ слід припустити дисеміноване захворювання та/або ураження нервової системи незалежно від результатів тестування зразків СМР.

Криптокок може інфікувати будь-яку частину тіла, але мозок і легені часто є органами-мішенями. Проте у багатьох пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією частіше відзначають прояви менінгеального, ніж легеневого синдрому. Менінгіт є найбільш поширеним проявом криптококозу серед пацієнтів із прогресуючою імуносупресією. Ураження ЦНС протікає як менінгоенцефаліт, оскільки при гістологічному дослідженні майже завжди виявляють запалення паренхіми головного мозку. Основними симптомами

криптококового менінгіту є головний біль і лихоманка, при цьому захворювання повільно розвивається протягом декількох тижнів. Класичні симптоми та ознаки менінгіту, як-от ригідність шиї і світлобоязнь, спостерігають лише в 1/4–1/3 пацієнтів. У частини хворих відзначають симптоми енцефалопатії, як-от млявість, сплутаність свідомості, зміни особистості та втрата пам'яті, зазвичай через підвищення ВЧТ. В окремих випадках виявляють краніальну нейропатію, можливий розвиток гідроцефалії. У людей, що захворіли на криптококовий менінгіт невдовзі після початку АРТ, симптоми можуть бути більш гострими, що, ймовірно, пов'язане із СВІС.

Симптоми криптококового пневмоніту подібні до проявів пневмоцистної пневмонії. Можливий розвиток ізольованих легеневих уражень, симптомами і ознаками яких є кашель та задишка, а також виявлення дольових та вузлових інфільтратів на знімках грудної клітки. Кашель може бути єдиним проявом субклінічного ізольованого ураження легень у людей, які живуть з ВІЛ, за наявності інвазивної криптококової інфекції.

Дисемінована криптококова інфекція характеризується поширенням на інші органи, ураженням шкіри у вигляді елементів із центральним заглибленням, які нагадують контагіозний моллюск. До рідкісних проявів криптококової інфекції відносять набряк зорового нерва, хоріоретиніт та остеолітичні ураження кісток.

Загальні лабораторні дослідження неспецифічні. У пацієнтів з прогресуючою імуносупресією можуть відзначати наявність лейкопенії, анемії, гіпергаммаглобулінемії.

Діагностика криптококової інфекції у вагітних жінок така саме, як і у невагітних.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) визначення показника кількості клітин CD4 в усіх людей, які живуть з ВІЛ, перед початком або поновленням АРТ;

2) тестування зразків сироватки, плазми або цільної крові на CrAg за допомогою тесту LFA:

в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і кількістю клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мкл перед початком або поновленням АРТ;

в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та клінічними проявами, які можуть свідчити про наявність криптококозу, незалежно від показника кількості клітин CD4;

в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією із позитивним результатом дослідження на CrAg у сироватці крові слід провести визначення титру CrAg у сироватці крові;

в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією із позитивним результатом дослідження на CrAg у сироватці крові слід провести обстеження щодо наявності менінгіту, провести ЛП із дослідженням на криптокок зразків СМР;

у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ознаками і симптомами менінгіту, незалежно від результатів тесту на CrAg у сироватці крові, слід провести дослідження на CrAg у зразках СМР;

3) визначення клінічних ознак криптококозу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією:

криптококовий менінгіт – симптоми підгострого менінгіту або менінгоенцефаліту з лихоманкою, нездужанням та головним болем, іншими неврологічними симптомами, які можуть повільно розвиватися впродовж багатьох тижнів;

енцефалопатія – млявість, сплутана свідомість, зміни особистості та втрата пам'яті, зазвичай через підвищення ВЧТ. У пацієнтів, які захворіли на криптококовий менінгіт невдовзі після початку АРТ, симптоми можуть бути більш гострими, що, ймовірно, пов'язано із СВІС;

ураження шкіри – у вигляді елементів із центральним заглибленням, що нагадують контагіозний моллюск;

криптококовий пневмоніт – симптоми можуть бути подібними до таких при пневмоцистній пневмонії: лихоманка, кашель (може бути продуктивним), тахіпное, задишка під час фізичного навантаження та біль у грудях. Також можливі зміни у рентгенологічних показниках: на знімках грудної клітки спостерігають затемнення долі легені, дольові та вузлові інфільтрати, респіраторний дистрес-синдром;

4) в усіх пацієнтів з позитивним результатом тесту на CrAg у сироватці крові та/або симптомами, що можуть свідчити про наявність криптококового менінгіту, слід провести ЛП з вимірюванням тиску на вході (підвищений тиск на рівні ≥ 25 см H₂O) і дослідження СМР:

на CrAg (при отриманні позитивного результату призначають лікування криптококового менінгіту);

загально-клінічне дослідження СМР: незначне підвищення вмісту білка, низька або нормальна концентрація глюкози та плеоцитоз, переважно лімфоцитарний;

мікроскопічне дослідження – за допомогою забарвлення СМР тушшю виявляють інкапсульовані дріжджі, при фарбуванні за Грамом – грампозитивні дріжджі;

культуральне дослідження СМР – видимі колонії *Cryptococcus* на грибковій чашці з декстрозним агаром Сабуро або навіть на стандартній аеробній бактеріальній культурі зазвичай можна виявити протягом 7 днів;

5) проведення біопсії та гістологічного дослідження на криптокок (за наявності уражень шкіри);

6) проведення КТ для визначення ступеня ураження легень;

Бажані:

7) проведення КТ, МРТ головного мозку;

8) проведення фундоскопії для діагностики набряку диска зорового нерва.

Глава III. Лікування криптококозу та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування криптококозу необхідно починати негайно після діагностики захворювання. Вибір схеми лікування залежить від локалізації патологічного процесу. Етіотропна протигрибкова терапія криптококозу ЦНС та дисемінованих форм складається з трьох етапів: індукційної, консолідуючої та підтримувальної терапії.

Пацієнтам із позалегеновими формами криптококозу, дифузними захворюваннями легень та особам з ізольованою безсимптомною криптококовою антигенемією (титр CrAg у сироватці крові за результатами LFA $\geq 1:640$) призначають трьохетапну протигрибкову терапію за схемою лікування криптококового менінгіту.

При ізольованій безсимптомній криптококовій антигенемії (титр CrAg у сироватці крові за результатами LFA $\leq 1:640$) рекомендовано призначення превентивної протигрибкової терапії.

Для ефективного лікування симптоматичного підвищення ВЧТ і покращення показників виживаності при криптококовому менінгіті рекомендовано проведення повторних ЛП.

2. Обґрунтування

Проведення ранньої діагностики криптококозу і негайний початок оптимальної протигрибкової терапії є визначальним чинником виживаності та покращення клінічних наслідків для нервової системи у людей з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом.

Загальна тривалість індукційної фази лікування криптококового менінгіту становить не менше 2 тижня, після чого переходить у консолідуючу фазу лікування тривалістю щонайменше 10 тижнів, і надалі, без перерви у лікуванні, пацієнту слід призначити постійну довготривалу підтримувальну терапію/вторинну профілактику рецидиву криптококового менінгіту.

Підтримувальну терапію/вторинну профілактику криптококозу ЦНС можна припинити після 12 місяців безперервного лікування у разі досягнення стабільного показника кількості клітин CD4 на рівні ≥ 100 клітин/мкл протягом трьох місяців на фоні ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ впродовж трьох місяців. Підтримувальну протигрибкову терапію слід поновити при зниженні показника кількості клітин CD4 до < 100 клітин/мкл.

Призначення неефективної схеми лікування, неналежного дозування або тривалості прийому лікарських засобів призводять до виникнення рецидивів криптококового менінгіту.

Зниження підвищеного тиску СМР призводить до покращення клінічних показників та підвищує рівень виживаності, незалежно від показників початкового тиску. І навпаки, нехтування процедурою зниження тиску СМР стає причиною незадовільних результатів лікування нервової системи і підвищення ризику летального наслідку.

Всім пацієнтам з позитивним результатом скринінгу на CrAg при відсутності симптомів та змін у СМР (безсимптомною криптококовою антигенемією) слід призначати превентивну протигрибкову терапію за схемою відповідно до титру CrAg для зниження ризику розвитку маніфестних форм криптококозу.

Початок або поновлення АРТ у людей, які живуть з ВІЛ, осіб, які хворіють на криптококовий менінгіт, слід відтермінувати на 4–6 тижнів від початку застосування протигрибкових лікарських засобів, що знижує ризик розвитку «парадоксального» СВІС. У пацієнтів з криптококозом без ураження ЦНС доцільно відкласти початок АРТ на 2 тижні від початку протигрибкової терапії.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

Лікування криптококового менінгіту, менінгоенцефаліту та/або дисемінованих захворювань

1) індукційна терапія (тривалістю принаймні 2 тижні із подальшим проведенням консолідувальної терапії):

амфотерицин В у формі ліпідного комплексу в дозі 5 мг/кг, в/в, щоденно + флуконазол в дозі 800–1200 мг, п/о або в/в, щоденно;

2) в якості альтернативних схем індукційної терапії рекомендовано застосування монотерапії флуконазолом в дозі 1200 мг, п/о або в/в, щоденно, 12 тижнів; при монотерапії флуконазолом на етапі індукційної терапії відзначають нижчий рівень ранньої фунгіцидної активності, ніж при монотерапії амфотерицином В. Призначення монотерапії флуконазолом рекомендоване лише пацієнтам з непереносимістю стандартної терапії;

3) з діагностичною метою ЛП слід проводити на 7-й і 14-й день лікування. З лікувальною метою при ознаках підвищення тиску спинномозкової рідини слід проводити щоденну ЛП до зниження тиску в межах нормального діапазону та зменшення вираженості симптомів;

4) через два тижні індукційної терапії необхідно провести ЛП та повторне культуральне дослідження зразків СМР;

5) про ефективність індукційної терапії свідчить наявність значного покращення клінічних показників та отримання негативного результату культурального дослідження зразків СМР після завершення цієї фази лікування;

6) якщо пізніше виникають нові симптоми або клінічні ознаки, слід провести повторну ЛП з вимірюванням тиску ліквору та культуральним дослідженням зразків СМР;

7) за відсутності клінічного покращення або при нестабільних показниках слід продовжувати індукційну терапію амфотерицином В і флуконазолом до отримання негативного результату культурального дослідження зразків СМР;

8) консолідуюча терапія (тривалістю принаймні 8 тижнів із подальшим призначенням підтримувальної терапії), рекомендований режим: флуконазол 1200 мг на добу для дорослих; 12 мг/кг на добу для дітей і підлітків, з максимальною добовою дозою 800 мг;

9) підтримувальна терапія, рекомендований режим: флуконазол в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу, щонайменше впродовж одного року від початку протигрибкової терапії;

10) показання для припинення підтримувальної терапії відповідно наступним критеріям:

тривалість протигрибкової терапії принаймні впродовж одного року;

відсутність симптомів криптококової інфекції;

стабільна кількість клітин CD4 на рівні ≥ 100 клітин/мкл та пригнічення РНК ВІЛ на фоні ефективної АРТ;

11) показання для поновлення підтримувальної терапії: зниження кількості клітин CD4 до рівня < 100 клітин/мкл;

Лікування позалегенових (поза ЦНС), дифузних легенових або безсимптомних випадків захворювань у пацієнтів з ізольованою криптококовою антигенемією (титр сироваткового CrAg за результатом LFA $\geq 1:640$)

12) призначають таке саме лікування, як і пацієнтам з криптококовим менінгітом;

Лікування захворювання з легеновими інфільтратами без ураження ЦНС (з легкими симптомами) і негативним результатом тестування на CrAg у сироватці крові

13) флуконазол в дозі 400 мг, п/о, щоденно, протягом 6–12 місяців (тривалість залежить від зникнення симптомів);

Превентивне протигрибкове лікування

14) пацієнтам з ізольованою або безсимптомною криптококовою антигенемією за відсутності CrAg у СМР та низьких титрах CrAg у сироватці крові (тобто $\leq 1:640$ за результатами LFA) призначають превентивне протигрибкове лікування тривалістю 9 місяців:

флуконазол в дозі 800–1200 мг/добу, п/о, тривалістю 2 тижні; *потім* флуконазол в дозі 400–800 мг/добу, п/о, тривалістю 10 тижнів; *потім* флуконазол в дозі 200 мг, п/о, щоденно, тривалістю 6 місяців + ефективна АРТ;

15) особливості початку АРТ:

початок АРТ необхідно відтермінувати на 4–6 тижнів від початку протигрибкової терапії;

якщо АРТ необхідно розпочати раніше, слід проводити ретельний моніторинг для своєчасного виявлення ознак «парадоксального» СВІС;

у пацієнтів із криптококозом без ураження ЦНС доцільно відкласти початок АРТ на 2 тижні від початку протигрибкової терапії;

Моніторинг відповіді на терапію та відстеження побічних реакцій

16) контроль підвищеного ВЧТ:

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;

пацієнтам, в яких спочатку не визначили ВЧТ при проведенні ЛП, слід повторно провести ЛП з вимірюванням ВЧТ;

у пацієнтів з постійним головним болем необхідно терміново повторно провести ЛП, а в осіб без симптомів головного болю слід обов'язково розглянути можливість проведення повторної ЛП протягом 48 годин після початкової процедури;

усі пацієнти із сплутаною свідомістю, порушеннями зору, набряком диска зорового нерва, клонусом нижніх кінцівок або іншими неврологічними ознаками підвищеного тиску потребують заходів для зниження ВЧТ;

на початку лікування рекомендовано проводити дренування СМР за допомогою ЛП; однією із стратегій передбачено відкачування певної кількості СМР, завдяки чому тиск знижується принаймні вдвічі або нормалізується до <20 см H₂O;

пацієнтам з тривалими симптомами терапевтичні ЛП слід повторювати щодня, доки симптоми та ознаки послідовно не покращаться, а ВЧТ не нормалізується до <20 см H₂O;

оскільки показники виживаності пацієнтів пов'язані з терапевтичною ЛП незалежно від початкового ВЧТ, слід враховувати можливість повторного проведення терапевтичної ЛП протягом 72 годин після початкової процедури у пацієнтів з відносно незначними симптомами та вихідним показником ВЧТ <20 см H₂O;

особливо корисним може бути проведення повторної ЛП у випадках, коли на початку ВЧТ не вимірювали;

17) моніторинг побічних реакцій при застосуванні протигрибкових лікарських засобів:

у пацієнтів, які отримують амфотерицин В, необхідно проводити моніторинг для виявлення дозозалежного нефротоксичного впливу та порушення балансу електролітів; слід контролювати (принаймні через день) результати розгорнутого аналізу крові, функцію нирок та визначення рівня електролітів;

у пацієнтів, які отримують флуконазол, слід проводити моніторинг для виявлення поширеніших побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу у високих дозах, а саме – сухості шкіри, алопеції; рекомендовано проводити моніторинг функції печінки на початку лікування та принаймні раз на тиждень;

18) профілактика СВІС:

ризик виникнення СВІС можна мінімізувати шляхом отримання культурального підтвердження відсутності збудника у СМР перед початком АРТ, призначення флуконазолу в дозі 800 мг/добу на етапі консолідуючої терапії та відтермінування АРТ на 4–6 тижнів від початку протигрибкової терапії;

ознаками СВІС на фоні криптококозу є загострення клінічних симптомів захворювання всупереч мікробіологічним свідченням ефективності протигрибкової терапії;

належним методом лікування СВІС є продовження АРТ та протигрибкової терапії, а також зниження, за наявності, підвищеного ВЧТ;

у період очікування результатів діагностичних тестів доречним є посилення протигрибкової терапії, наприклад, відновлення терапії амфотерицином В або підвищення дози флуконазолу до 1200 мг/добу;

для пацієнтів із тяжкими симптомами СВІС рекомендується призначення короткого курсу глюкокортикостероїдів у зменшених дозах; дозування варіюється, але зазвичай починають з преднізолону в дозі 1,0 мг/кг/добу. Проте слід зауважити, що кортикостероїди не впливають на зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску та застосування їх потребує обережності; для моніторингу СВІС може бути використаний показник сироваткового С-реактивного білку, який зазвичай підвищується із розвитком СВІС, але цей показник знижується під час терапії глюкокортикостероїдами, якщо наявний СВІС;

після виписки зі стаціонару рекомендовано продовжити консолідуючу терапію флуконазолом у визначених дозах тривалістю 8 тижнів;

19) заходи на випадок невдачі терапії:

невдачу терапії визначають як:

відсутність клінічного покращення після двох тижнів належної терапії, зокрема з проведенням заходів для зниження підвищеного ВЧТ, а також збереження позитивних результатів культурального дослідження;

рецидив після початкової клінічної відповіді, який визначається відновленням симптомів та отриманням позитивного результату культурального дослідження зразків СМР після ≥ 4 тижнів лікування; при неефективності лікування або розвитку рецидиву критично важливим є підтвердження відсутності збудника у зразках СМР

за результатами культурального дослідження після завершення скоригованої індукційної терапії;

після отримання негативного результату призначають консолідуючу терапію з використанням флуконазолу у високих дозах (1200 мг/добу) та АРТ;

слід оцінити дотримання режиму протигрибкової терапії, АРТ та прийому інших лікарських засобів, враховуючи ризик виникнення міжлікарської взаємодії. Можливим є виникнення взаємодій лікарських засобів усіх триазольних протигрибкових лікарських засобів із багатьма антиретровірусними лікарськими засобами та іншими протимікробними лікарськими засобами. Такі взаємодії є складними, інколи – двосторонніми. Важливо оптимізувати контроль інших захворювань;

при невдачі терапії можливий розвиток резистентності до протигрибкових лікарських засобів. При виявленні резистентності криптококу до флуконазолу слід розглянути можливість повторного початку індукційної терапії за оптимізованою схемою, що базується на результатах тестування протигрибкової чутливості. За невдачі терапії у випадках резистентності до рекомендованих протигрибкових лікарських засобів у пацієнтів з криптококозом можливе використання нових лікарських засобів групи триазолів – вориконазолу або посаконазолу;

20) 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 протигрибкової терапії у післяпологовому періоді пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку СВІС;

при початковій терапії криптококового менінгоенцефаліту, дисемінованого захворювання та легеневого криптококозу із важким перебігом у вагітних жінок перевагу слід надавати амфотерицину В; слід враховувати тератогенний вплив флуконазолу в першому триместрі вагітності;

після індукційної фази терапії жінкам під час вагітності слід призначати амфотерицин В з прийомом один раз на тиждень у першому триместрі. Після першого триместру, за необхідності, можливе переведення на пероральний прийом флуконазолу в дозі 200 мг/добу.

Розділ 9. Профілактика, діагностика і лікування цитомегаловірусної інфекції/цитомегаловірусного захворювання

Глава І. Профілактика ЦМВ-захворювання

1. Положення стандарту медичної допомоги

Найкращою профілактикою активного ЦМВ-захворювання з ураженням органів-мішеней у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією є ефективна АРТ із забезпеченням стабільної довготривалої вірусної супресії та досягненням/збереженням показника кількості клітин CD4 >100 клітин/мкл. Зазвичай при ранній діагностиці ВІЛ-інфекції, ранньому початку АРТ, високому рівні прихильності пацієнта та якісному медичному супроводі вдається зберегти функції імунної системи і показник кількості клітин CD4 набагато вищим, ніж >100 клітин/мкл, у людини, яка живе з ВІЛ.

Призначення первинної медикаментозної профілактики ЦМВ-захворювання не рекомендовано, навіть у пацієнтів з показником кількості клітин CD4 <100–50 клітин/мкл.

Головним методом запобігання розвитку тяжкої форми ЦМВ-захворювання і попередження його негативних наслідків є своєчасне виявлення ранніх проявів захворювання та невідкладний початок і проведення стандартного етіотропного лікування проти ЦМВ. Одразу після завершення інтенсивної фази лікування слід продовжувати безперервну довготривалу підтримувальну терапію/вторинну профілактику рецидиву ЦМВ-захворювання, а також здійснювати належний моніторинг результатів терапії. Вторинну медикаментозну профілактику/підтримувальну терапію проти ЦМВ слід продовжувати до відновлення імунітету, коли показник кількості клітин CD4 зберігатиметься стабільним на рівні >100 клітин/мкл на фоні ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВІЛ у плазмі крові за відсутності клінічних ознак ЦМВ-ураження органа-мішені протягом щонайменше трьох місяців.

Якщо пацієнт з ВІЛ-інфекцією та ЦМВ-захворюванням не отримує АРТ, її слід розпочати якнайшвидше протягом двох тижнів етіотропного лікування ЦМВ-захворювання, переконавшись у добрій переносимості терапії проти ЦМВ. Слід сформувати та підтримувати прихильність пацієнта до лікування, досягти та зберегти довготривалу вірусну супресію внаслідок ефективної АРТ.

2. Обґрунтування

ЦМВ-захворювання рідко спостерігають серед пацієнтів з кількістю клітин CD4 понад 100 клітин/мкл. До групи найбільшого ризику належать пацієнти з кількістю клітин CD4 ≤50 клітин/мкл. При кількості клітин CD4 понад 100 клітин/мкл ЦМВ-захворювання можна практично виключити, але це твердження не стосується рецидивів.

Периферичний ретиніт поза межами великих аркад судин, без залучення макули або диску зорового нерва на початку ЦМВ-захворювання може мати безсимптомний перебіг, тому всім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією і показником кількості клітин CD4 ≤100 клітин/мкл необхідно провести офтальмологічне обстеження з офтальмоскопією. При виявленні під час офтальмоскопічного огляду характерних ознак ЦМВ-ретиніту або ЦМВ-ретинохореїдиту, наведених у розділі II та у додатку 7 до цього СМД, слід негайно розпочати та провести стандартне етіотропне лікування проти ЦМВ на основі клінічного діагнозу, враховуючи, що за відсутності етіотропного лікування ЦМВ-ретиніт неминуче прогресує і призводить до незворотної втрати зору й сліпоті.

Ефективність стандартної інтенсивної тривалої підтримувальної етіотропної терапії проти ЦМВ, контроль запального СВІС, своєчасна діагностика та лікування ускладнень є профілактикою незворотної втрати зору і сліпоти, профілактикою інвалідизації пацієнтів з ЦМВ-асоційованим ретинітом.

За умови досягнення та утримання вірусологічного контролю ВІЛ-інфекції завдяки АРТ в осіб з ВІЛ-інфекцією ЦМВ-ураження нового органа-мішені є рідкісним, тому поряд з лікувальними заходами проти ЦМВ вкрай важливим є отримання ефективної АРТ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією і кількістю клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мкл необхідно провести початкове офтальмологічне обстеження з офтальмоскопією;

2) для пацієнтів з кількістю клітин $CD4 \leq 50$ клітин/мкл за відсутності скарг з боку органів зору рекомендовано проведення офтальмоскопічного огляду кожні 3 місяці, оскільки до половини випадків ЦМВ-асоційованого ретиніту на початку захворювання мають безсимптомний перебіг;

3) для пацієнтів, які починають або поновлюють АРТ з кількістю клітин $CD4 \leq 50$ клітин/мкл, рекомендовано проведення офтальмоскопічного огляду на початку лікування, далі, за відсутності скарг з боку органів зору, – через місяць, потім – кожні 3 місяці або частіше, залежно від клінічної ситуації;

4) пацієнтів із низьким показником кількості клітин $CD4$ (<100 клітин/мкл) слід інформувати про те, що у разі виникнення будь-яких скарг з боку органів зору слід негайно звернутися до лікаря, який здійснює супровід у зв'язку з ВІЛ-інфекцією; лікар має організувати направлення для здійснення невідкладного офтальмоскопічного огляду та проведення консультації із залученням досвідченого у діагностиці опортуністичних інфекцій (далі – ОІ) лікаря-офтальмолога;

5) незважаючи на поширеність ЦМВ-інфекції серед загальної популяції, слід інформувати дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, про те, що ЦМВ виділяється зі спермою, секретом шийки матки і слиною, а також про необхідність обов'язкового застосування презервативів при статевих контактах для зниження ризику інфікування ЦМВ та іншими патогенними мікроорганізмами, що передаються статевим шляхом.

Глава II. Діагностика ЦМВ-інфекції/захворювання

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика ЦМВ-інфекції/хвороби як активного СНІД-індикаторного захворювання у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та вираженою імуносупресією ґрунтується на комбінації типових клінічних проявів ураження органів-мішеней, даних інструментальних і лабораторних досліджень та наявності відповіді на стандартну етіотропну терапію проти ЦМВ.

Залежно від ураження органа-мішені діагностують ЦМВ-асоційований ретиніт, ЦМВ-асоційоване неврологічне захворювання (ЦМВ-енцефаліт або ЦМВ-вентрикулоенцефаліт та/або ЦМВ-полірадикуломієліт), ЦМВ-

асоційований езофагіт та/або ЦМВ-асоційований коліт. Поряд із клінічними проявами ураження органа-мішені у пацієнта можуть бути наявні (або відсутні) загальні системні прояви, як-от лихоманка та втрата маси тіла.

Серологічне дослідження крові на наявність антитіл IgG та IgM до ЦМВ є недоцільним. Дослідження зразка крові для виявлення антигену ЦМВ або ДНК ЦМВ методом ПЛР/ АНК, проведення культурального дослідження крові не рекомендовано для діагностики захворювання органів-мішеней через їх низьку позитивну прогностичну цінність у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

2. Обґрунтування

ЦМВ-інфекція (ЦМВ-захворювання) – опортуністична інфекція, СНІД-індикаторне захворювання, збудником якого є ДНК-вмісний вірус родини герпесвірусів (герпесвірус 5-го типу).

Здебільшого ЦМВ-захворювання розвивається у попередньо інфікованих ЦМВ пацієнтів внаслідок реактивації латентної інфекції під час вираженої імуносупресії через наявність прогресуючої ВІЛ-інфекції. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ураження органа-мішені, зумовлене ЦМВ, відбувається зазвичай при кількості клітин $CD4 < 50$ клітин/мкл. ЦМВ-захворювання рідко спостерігають серед пацієнтів з кількістю клітин $CD4$ понад 100 клітин/мкл. Рецидив ЦМВ-захворювання є можливим навіть при досягненні показника кількості клітин $CD4 > 100$ клітин/мкл.

Серологічне дослідження крові на наявність антитіл IgG до ЦМВ є недоцільним, оскільки значна частина загального населення мала контакт із ЦМВ і має серопозитивний статус (у країнах Європи частота інфікування ЦМВ серед загального населення становить до 50–70%; серед ключових груп, зокрема серед чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками, – понад 90%). Результат аналізу крові на IgM до ЦМВ може бути як позитивним, так і негативним, але призначення специфічної етіотропної терапії проти ЦМВ виключно на підставі позитивного результату серологічного аналізу крові на IgM до ЦМВ, за відсутності інших діагностичних даних і клінічної картини ураження органів-мішеней, не рекомендовано та супроводжується недоцільним ризиком. Тому проведення серологічного дослідження крові на наявність антитіл IgM до ЦМВ не рекомендовано.

Захворювання органів-мішеней часто супроводжується наявністю вірусемії ЦМВ, яку можна виявити за допомогою аналізу на ДНК ЦМВ методом ПЛР/АНК або аналізу на антиген ЦМВ. Але дослідження зразка крові для виявлення антигену ЦМВ або ДНК ЦМВ чи проведення культурального дослідження не рекомендовано для діагностики захворювання органів-мішеней у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Негативний результат дослідження зразків плазми крові на ДНК ЦМВ не виключає наявності ЦМВ-захворювання органів-мішеней, тоді як можливим є виявлення ЦМВ-вірусемії за відсутності ураження органів-мішеней у людей, які живуть з ВІЛ, із низьким показником кількості клітин $CD4$.

Ретиніт є найбільш поширеною клінічною маніфестацією зумовленого ЦМВ захворювання органа-мішені у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

Діагноз ЦМВ-асоційованого ретиніту або ретинохореоїдиту є клінічним, має типовий перебіг та ґрунтується на характерній офтальмоскопічній картині, наведеній у додатку 7 до цього СМД. Виявлення ДНК ЦМВ методом ПЛР/АНК у зразках рідини склоподібного тіла не є обов'язковим; позитивний результат є підтвердженням діагнозу, але негативний результат не виключає діагноз ЦМВ-ретиніту/ретинохореоїдиту.

Ураження очей може передувати проявам ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання, відбуватися одночасно чи ізольовано.

Діагноз ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання ґрунтується на наявності відповідних клінічних проявів, наведених у додатку 8 до цього СМД та виявленні ДНК ЦМВ у зразках СМР методом ПЛР/АНК.

Наявність ЦМВ-асоційованого коліту відзначають у 5–10% пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Езофагіт спостерігають у невеликій кількості пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією/СНІДом та ЦМВ-асоційованим захворюванням органа-мішені. Діагноз ЦМВ-асоційованого коліту та/або езофагіту ґрунтується на комбінації типових клінічних проявів, даних інструментальних досліджень і типової гістопатологічної картини: клітини/ядерні включення, що наведено у додатку 9 до цього СМД.

Якщо пацієнти з ВІЛ-інфекцією починають або поновлюють АРТ при показнику кількості клітин $CD4 \leq 50$ клітин/мкл, симптоми ЦМВ-захворювання можуть з'явитися під час відновлення імунітету у відповідь на АРТ у поєднанні з ознаками запалення, тобто у клінічному варіанті «демаскування» запального СВІС. Запальний СВІС при ЦМВ-ураженні ока розглядають як самостійний синдром, що за своїми клінічними проявами відрізняється від класичного ЦМВ-ретиніту, загрожує швидкою втратою зору, може супроводжуватись запаленням склоподібного тіла, папілітом і набряком диска зорового нерва, що наведено у додатку 7 до цього СМД.

Відповідь на стандартну етіотропну терапію проти ЦМВ є важливим діагностичним критерієм підтвердження клінічного діагнозу ЦМВ-захворювання у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) слід розробити та впровадити маршрут пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією щодо проведення як планового, так і невідкладного офтальмоскопічного огляду з фотофіксацією вигляду сітківки та отриманням консультації досвідченого у діагностиці ОІ лікаря-офтальмолога;

2) усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією із показником кількості клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мкл незалежно від наявності або відсутності скарг з боку органів зору необхідно провести початкове офтальмологічне обстеження (зокрема з визначенням прозорості середовищ ока та оглядом задньої частини ока включно із сітківкою, хоріоїдеєю, диском зорового нерва, склоподібним тілом) із офтальмоскопією та залученням лікаря-офтальмолога з досвідом діагностики ОІ;

3) усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією, які починають або поновлюють АРТ при показнику кількості клітин $CD4 \leq 50$ клітин/мкл, рекомендовано

проведення офтальмоскопічного огляду на початку лікування, далі – планово через місяць, потім, за відсутності скарг з боку органів зору та за відсутності виявлених патологічних змін під час офтальмологічного огляду, – кожні 3 місяці;

4) в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією при показнику кількості клітин $CD4 \leq 50$ клітин/мкл слід проводити ретельний моніторинг симптомів з боку органів зору та періодичне офтальмологічне обстеження з офтальмоскопією кожні 3 місяці (за відсутності скарг з боку органів зору);

5) усіх пацієнтів із низьким показником кількості клітин $CD4$ (<100 клітин/мкл) слід інформувати про те, що у разі виникнення будь-яких скарг з боку органів зору (відчуття «мушок» перед очима, зміна гостроти зору тощо) слід негайно звернутися до лікаря, який здійснює супровід у зв'язку з ВІЛ-інфекцією, для отримання невідкладного направлення на проведення офтальмоскопічного огляду та консультації досвідченого у діагностиці ОІ лікаря-офтальмолога відповідно до маршруту, що має бути наявним у ЗОЗ, суб'єкта господарювання у сфері охорони здоров'я;

6) за наявності скарг з боку органів зору лікар, який здійснює супровід у зв'язку з ВІЛ-інфекцією, має терміново направити пацієнта до лікаря-офтальмолога із досвідом діагностики та лікування захворювань сітківки для проведення офтальмологічного огляду і непрямой офтальмоскопії через розширену зіницю із застосуванням фундус-камери для фотофіксації вигляду очного дна (ретинальне фото) відповідно до маршруту, що має бути наявним у ЗОЗ, суб'єкта господарювання у сфері охорони здоров'я;

7) слід проводити фотофіксацію зі збереженням фотодокументації (ретинальних фото), що дозволить оцінити динаміку змін офтальмоскопічної картини;

8) діагноз ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту є клінічним та ґрунтується на офтальмоскопічній картині відповідно до додатка 7 до цього СМД і оцінюванні відповіді на стандартну етіотропну терапію проти ЦМВ;

9) у разі встановлення клінічного діагнозу ЦМВ-асоційованого ретиніту, а також для діагностики ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання, слід провести спинномозкову пункцію із дослідженням зразків СМР на ДНК ЦМВ методом ПЛР/АНК;

10) якщо лікар не визначився з діагнозом щодо патологічних змін офтальмоскопічної картини у пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, необхідно розпочати лікування валганцикловіром п/о та невідкладно скерувати або транспортувати (залежно від стану) пацієнта до ЗОЗ, фахівці якого мають досвід діагностики та лікування ОІ у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією;

11) діагноз ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання – ЦМВ-енцефаліту, ЦМВ-вентрикулоенцефаліту та/або ЦМВ-полірадикуломієліту – ґрунтується на наявності відповідного клінічного синдрому невогнищезового ураження головного мозку із психопатологічною симптоматикою або комбінації симптомів прогресуючого полірадикуліту чи поперечного мієліту,

що наведено у додатку 8 до цього СМД та виявленні ЦМВ у зразках СМР або тканини головного мозку за результатами дослідження методом ПЛР/АНК;

12) виявлення ДНК ЦМВ у зразках СМР є вагомим підтвердженням, що ЦМВ є причиною неврологічного захворювання у пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та вираженою імуносупресією;

13) діагноз ЦМВ-асоційованого коліту та/або езофагіту ґрунтується на комбінації типових клінічних проявів, даних інструментальних досліджень (наявності виразок слизових оболонок товстої кишки та/або дистальних відділів стравоходу за результатами ендоскопічного обстеження) і типової гістопатологічної картини у зразках ендотелію, отриманих методом біопсії відповідно до додатка 9 до цього СМД. Виявлення ЦМВ за результатами культурального дослідження або ДНК ЦМВ за результатами дослідження методом ПЛР/АНК у зразках біоптату, клітин, взятих зі стінок кишківника або стравоходу, є недостатнім для підтвердження діагнозу ЦМВ-асоційованого коліту або езофагіту за відсутності гістологічних змін;

14) відповідь на стандартну етіотропну терапію проти ЦМВ з покращенням клінічних та офтальмоскопічних показників протягом декількох тижнів є важливим критерієм підтвердження діагнозу ЦМВ-захворювання у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією і вираженою імуносупресією.

Бажані:

15) лікар-інфекціоніст, який є фахівцем з ВІЛ-інфекції, також може опанувати стандартний метод непрямой фундоскопії з ретинальною фотофіксацією і швидко отримати консультацію досвідченого у діагностиці ОІ лікаря-офтальмолога за допомогою методів та засобів телемедицини для своєчасної діагностики ЦМВ-ретиніту або ретинохореоїдиту;

16) виявлення ДНК ЦМВ методом ПЛР/АНК у зразках рідини склоподібного тіла є вагомим підтвердженням, що ЦМВ є причиною захворювання ока (але негативний результат не виключає діагноз ЦМВ-ретиніту/ретинохореоїдиту), і може знадобитись у деяких випадках для виявлення ЦМВ та інших патогенних мікроорганізмів, зокрема інших видів герпесу або токсоплазми;

17) для підтвердження ЦМВ-ураження у зразках тканин стравоходу і товстої кишки може бути використана імуногістохімія.

Глава III. Лікування ЦМВ-захворювання та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

ЦМВ-хвороба – загрозливе для життя захворювання, що за відсутності стандартного етіотропного лікування проти ЦМВ у поєднанні з ефективною АРТ завершується летальним наслідком. Затримки у стандартному етіотропному лікуванні ЦМВ-ретиніту загрожують незворотною втратою зору. Моніторинг ефективності лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореоїдиту має проводитись із залученням лікаря-офтальмолога. Клінічна відповідь на стандартну етіотропну терапію проти ЦМВ, щонайменше у вигляді зменшення активності запального процесу ураження

сітківки під час офтальмоскопічного огляду через 21 день інтенсивного лікування, є важливим критерієм підтвердження клінічного діагнозу ЦМВ-ретиніту.

Стандартну етіотропну терапію проти ЦМВ за клінічним діагнозом ЦМВ-захворювання з ураженням органа-мішені (або декількох органів-мішеней при дисемінованому процесі) у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та вираженою імуносупресією слід розпочинати невідкладно.

У межах стандартного етіотропного лікування ЦМВ-захворювання призначають системну терапію із застосуванням противірусних лікарських засобів.

Якщо пацієнт з ВІЛ-інфекцією не отримує АРТ, її слід розпочати протягом двох тижнів етіотропного лікування ЦМВ-захворювання, переконавшись у добрій переносимості терапії проти ЦМВ.

За умови відсутності активних ЦМВ-ретинальних/ретинохореоїдальних уражень не менше протягом трьох місяців та при стабільному показнику кількості клітин $CD4 > 100$ клітин/мкл і невизначуваному рівні ВН ВІЛ щонайменше протягом трьох місяців на фоні ефективної АРТ після консультації з лікарем-офтальмологом приймається рішення щодо відміни підтримувальної терапії проти ЦМВ.

2. Обґрунтування

Доказові дані, отримані як у період до впровадження АРТ, так і в еру АРТ, свідчать про те, що специфічна етіотропна терапія проти ЦМВ сприяє зниженню рівня смертності серед пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, вираженою імуносупресією і ЦМВ-асоційованим ретинітом. За відсутності специфічної терапії проти ЦМВ, навіть на фоні ефективної АРТ, ЦМВ-асоційований ретиніт неминуче прогресує, і некроз сітківки призводить до незворотної повної втрати зору. Враховуючи переваги системної терапії, схеми лікування ЦМВ-ретиніту мають включати системне застосування лікарських засобів.

Враховуючи несприятливий прогноз для багатьох пацієнтів із ЦМВ-асоційованим неврологічним захворюванням, слід починати терапію із внутрішньовенного застосування ганцикловіру та продовжувати її до зникнення симптомів і отримання негативного результату тестування зразків СМР на ДНК ЦМВ методом ПЛР.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) стандартне етіотропне лікування ЦМВ-захворювання слід розпочинати невідкладно;

2) якщо пацієнт не отримує АРТ, її слід розпочати протягом двох тижнів від початку стандартного етіотропного лікування ЦМВ-захворювання;

3) при стандартному етіотропному лікуванні ЦМВ-захворювання перевагу надають системному застосуванню ганцикловіру в дозі 5 мг/кг в/в кожні 12 годин (добова доза ганцикловіру становить 10 мг/кг);

4) якщо ЦМВ-ретиніт/ретинохореоїдит загрожує зору, а саме – наявні скарги з боку органа зору, або зона ураження сітківки є значною чи розташовується в межах 1500 мікрон від центральної ямки сітківки ока, слід

негайно розпочинати системну терапію із застосуванням ганцикловіру в дозі 5 мг/кг в/в кожні 12 годин (добова доза ганцикловіру становить 10 мг/кг);

5) якщо ЦМВ-ретиніт характеризується невеликими периферичними ураженнями сітківки, початок етіотропного системного лікування також має бути невідкладним із застосуванням валганцикловіру в дозі 900 мг п/о (з їжею) кожні 12 годин (добова доза валганцикловіру становить 1800 мг), за відсутності ознак порушення шлунково-кишкового всмоктування;

6) стандартна тривалість інтенсивного лікування ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту залежить від локалізації та обсягу зони ураження сітківки, ознак активності ураження органа-мішені протягом лікування і становить в середньому 14–21 день; далі – без перерви у лікуванні слід розпочинати тривалу підтримувальну терапію із застосуванням валганцикловіру в дозі 900 мг/добу п/о (з їжею), за відсутності ознак порушення шлунково-кишкового всмоктування, або ганцикловіру в дозі 5 мг/кг в/в щоденно чи 5 днів на тиждень для вторинної профілактики рецидивів.

Рекомендовані схеми етіотропного лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту:

ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин (добова доза ганцикловіру становить 10 мг/кг) протягом 14–21 дня; далі – 5 мг/кг, в/в, щоденно або 5 днів на тиждень тривало; *або*

ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин (добова доза ганцикловіру становить 10 мг/кг) протягом 14–21 дня; далі – валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, щоденно тривало; *або*

валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин (добова доза валганцикловіру становить 1800 мг) протягом 14–21 дня; далі – 900 мг, п/о, щоденно тривало;

7) оцінювання відповіді на лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту має проводитись за активної участі лікаря-офтальмолога. Непряму офтальмоскопію через розширену зіницю слід проводити щотижня після початку інтенсивного етіотропного лікування і щомісячно впродовж підтримувальної терапії для відстеження динаміки ураження другого ока у випадках одностороннього ретинохореїдиту, оцінювання локалізації, обсягу та ознак активності ураження, виявлення і лікування можливих ускладнень ЦМВ-ретиніту (відшарування сітківки, гемофтальм, хоріоїдальна неоваскуляція, проліферативна вітреоретинопатія тощо), виявлення та лікування увеїту при запальному СВІС;

8) якщо через 21 день інтенсивного лікування ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту під час контрольного огляду є покращення офтальмоскопічної картини, але ще наявні ознаки активного процесу, слід продовжити інтенсивне лікування ЦМВ-ретиніту із застосуванням ганцикловіру в дозі 5 мг/кг в/в кожні 12 годин;

9) якщо через 14–21 день інтенсивного лікування ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту під час контрольного огляду є покращення офтальмоскопічної картини і відсутні ознаки активного процесу, слід без перерви розпочати тривалу підтримувальну терапію за стандартною схемою лікування із застосуванням валганцикловіру п/о або ганцикловіру в/в;

10) показання для припинення тривалої підтримувальної терапії ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту:

відсутність активних ЦМВ-ретинохореїдальних уражень протягом трьох місяців за результатами офтальмоскопічного обстеження і підвищення показника кількості клітин CD4 до >100 клітин/мкл на фоні невизначуваного рівня ВН ВІЛ впродовж трьох місяців у відповідь на АРТ;

підтримувальну терапію проти ЦМВ припиняти не слід, якщо кількість клітин CD4 становить ≤ 100 клітин/мкл, незалежно від рівня ВН ВІЛ у плазмі крові;

11) рішення щодо припинення терапії ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту слід приймати разом з офтальмологом, враховуючи анатомічне розташування уражень ока, стан зору й сітківки у контралатеральному оці та результати проведення регулярного офтальмологічного моніторингу;

12) після припинення тривалої підтримувальної терапії ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту рекомендовано з періодичністю кожні 3 місяці проводити планове офтальмоскопічне обстеження для раннього виявлення рецидиву, а далі, після стійкого відновлення імунітету, за відсутності скарг з боку органів зору, – з періодичністю кожні 3–6 місяців;

13) якщо після відміни підтримувальної терапії ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту з'являться ознаки активного процесу (рецидив ЦМВ-ретиніту), пацієнту слід повторно призначити курс стандартної інтенсивної етіотропної терапії проти ЦМВ із застосуванням ганцикловіру в дозі 5 мг/кг в/в кожні 12 годин, незалежно від кількості клітин CD4 та рівня ВН ВІЛ, з подальшим переведенням на тривалу підтримувальну терапію;

14) підтримувальну терапію проти ЦМВ слід поновити, якщо після її відміни кількість клітин CD4 знизилася до ≤ 100 клітин/мкл, незалежно від рівня ВН ВІЛ та за відсутності ознак активного процесу в ураженому оці;

15) лікування ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання: лікування слід розпочинати якнайшвидше із призначення ганцикловіру в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин (добова доза ганцикловіру становить 10 мг/кг);

тривалість інтенсивної терапії визначають індивідуально, враховуючи зникнення симптомів та отримання негативного результату тестування зразків СМР на ДНК ЦМВ методом ПЛР, далі – без перерви у лікуванні призначають тривалу підтримувальну терапію;

якщо відсутні симптоми та отримано негативний результат тестування зразків СМР на ДНК ЦМВ на фоні ефективної АРТ з невизначуваним рівнем ВН ВІЛ, продовження підтримувальної терапії проти ЦМВ не рекомендовано, за винятком випадків із тяжким перебігом початкового ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання або при поєднанні з ЦМВ-ретинітом/ретинохореїдитом чи виникненні рецидиву;

16) лікування ЦМВ-асоційованого езофагіту або коліту:

схеми лікування ЦМВ-асоційованого езофагіту або коліту та режим дозування такі самі, як при лікуванні ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту: ганцикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, кожні 12 годин (добова доза ганцикловіру становить 10 мг/кг); можливе переведення на валганцикловір в дозі 900 мг, п/о, кожні 12 годин, якщо пацієнт може ковтати, здатний переносити пероральну терапію та відсутні ознаки порушення всмоктування у шлунково-кишковому тракті;

тривалість етіотропного лікування ЦМВ-асоційованого езофагіту або коліту: 21–42 дні або до зникнення ознак і симптомів;

зазвичай підтримувальна терапія не потрібна, проте у разі виникнення рецидиву слід розглянути доцільність її призначення;

17) при застосуванні ганцикловіру, валганцикловіру слід контролювати такі побічні реакції як анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, нудота, діарея та порушення функції нирок;

18) у пацієнтів, які отримують ганцикловір або валганцикловір, показники загального аналізу крові та функції нирок слід контролювати двічі на тиждень під час інтенсивної фази лікування і принаймні один раз на тиждень під час підтримувальної терапії. Уваги потребують пацієнти, які одночасно отримують інші потенційно нефротоксичні лікарські засоби, включаючи тенофовір дизопроксилу фумарат;

19) нейтропенія, асоційована із застосуванням ганцикловіру або валганцикловіру, потребує лікування із застосуванням гематопоетичних факторів росту;

20) якщо ЦМВ-ретиніт/ретинохореїдит є проявом запального СВІС у клінічному варіанті «демаскування» на фоні нещодавнього початку АРТ, слід призначати стандартну системну етіотропну терапію проти ЦМВ, як і для будь-якого пацієнта з ЦМВ-ретинітом/ретинохореїдитом, продовжуючи той самий режим АРТ. Призначення глюкокортикостероїдів у таких випадках не рекомендовано;

21) при загостренні ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту на фоні нещодавнього початку АРТ у пацієнта із вже діагностованим ЦМВ-ретинітом, який отримує стандартну системну етіотропну терапію проти ЦМВ (запальний СВІС у клінічному варіанті «парадоксального» загострення), призначення глюкокортикостероїдів за відсутності увеїту не рекомендовано. Слід продовжувати стандартну системну етіотропну терапію проти ЦМВ і той самий режим АРТ;

22) увеїт, що може бути клінічним проявом запального СВІС, з'являється зазвичай у перші 4–12 тижнів після початку АРТ і є клінічним показанням до призначення періокулярного або інтравітреального введення глюкокортикостероїдів або короткого курсу глюкокортикостероїдів системного застосування;

23) якщо у пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією за відсутності вірусної супресії внаслідок невдачі АРТ розвинулося ЦМВ-захворювання, слід призначити стандартну системну етіотропну терапію проти ЦМВ та оптимізувати АРТ.

Бажані:

24) призначення додаткових 1–4 ін'єкцій ганцикловіру у склоподібне тіло (в дозі 2 мг) протягом 7–10 днів у поєднанні з системною терапією. Це застосовується для забезпечення вищої внутрішньоочної концентрації лікарського засобу та швидшого контролю над інфекцією до досягнення рівноцінних внутрішньоочних концентрацій ганцикловіру при системному застосуванні.

Розділ 10. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус простого герпесу

Глава І. Профілактика захворювання та рецидиву, збудником якого є вірус простого герпесу

1. Положення стандарту медичної допомоги

У більшості людей, які живуть з ВІЛ, діагностують інфекцію ВПГ-1 і ВПГ-2 типів. Проте дуже важливою є профілактика ВПГ-1 і ВПГ-2 у неінфікованих пацієнтів з ВІЛ. ЛЖВ, із серонегативним статусом щодо ВПГ-2 слід рекомендувати ініціацію проходження їхніми потенційними партнерами специфічного серологічного дослідження до початку статевих контактів. Для запобігання інфікуванню ВПГ-2 слід рекомендувати використовувати презервативи під час статевих контактів.

У період наявності герпетичних висипань (генітальних або у зоні навколо рота) ЛЖВ слід уникати статевих контактів. Втім слід пам'ятати, що інфікування герпесом переважно відбувається у період безсимптомного виділення вірусу.

2. Обґрунтування

Інфекції ВПГ-1 і ВПГ-2 є одними з найпоширеніших. У більшості ЛЖВ відсутні клінічні прояви герпетичної інфекції. Водночас, незважаючи на тяжкість клінічного перебігу, існує ризик передачі інфекції. Наявність інфекції ВПГ-2 підвищує ризик передачі ВІЛ у 2–3 рази, а реактивація ВПГ-2 у пацієнтів з коінфекцією призводить до підвищення рівня РНК ВІЛ у крові та секреті статевих органів. Діагностика ВПГ-2 у партнерів сприяє зниженню частоти випадків передачі ВПГ-2 у гетеросексуальних парах. Постійне використання презервативів знижує частоту інфікування ВПГ-2 серед чоловіків і жінок, тому слід заохочувати до їхнього використання для запобігання інфікуванню ВПГ-2 та іншими патогенними мікроорганізмами, які передаються статевим шляхом.

Не рекомендовано призначення профілактики із застосуванням противірусних лікарських засобів для запобігання первинній інфекції ВПГ-2.

Супресивну терапію ВПГ можна продовжувати у необмежений термін, незалежно від показника кількості клітин CD4, хоча необхідність її продовження слід переглядати регулярно, особливо за умови відновлення імунітету. Особи, які починають АРТ з кількістю клітин CD4 < 250 клітин/мкл, 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 цей лікарський засіб можна рекомендувати людям з кількістю клітин CD4 на рівні 250 клітин/мкл при початку АРТ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) ЛЖВ із серонегативним статусом щодо ВПГ-2 слід рекомендувати ініціацію проходження їхніми потенційними партнерами серологічного дослідження до початку статевих контактів;

2) важливо рекомендувати використання презервативів для запобігання інфікування ВПГ-2;

3) слід рекомендувати ЛЖВ уникати статевих контактів з партнером у період наявності герпетичних висипань (генітальних або у зоні навколо рота). Втім необхідно інформувати пацієнтів, що інфікування герпесом переважно відбувається у період безсимптомного виділення вірусу;

4) необхідно інформувати ЛЖВ щодо важливості дотримання режиму АРТ, що сприятиме зниженню частоти і тяжкості клінічних епізодів генітального герпесу;

5) для запобігання рецидивів та зниження частоти їх виникнення слід надавати перевагу супресивній терапії з використанням противірусних лікарських засобів. Показання до постійної супресивної терапії:

наявність тяжких рецидивів; *або*

необхідність мінімізувати частоту виникнення рецидивів, зокрема у вагітних жінок; *або*

для зниження ризику виникнення генітальної виразки у пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 250 клітин/мкл, які починають АРТ.

Глава II. Діагностика захворювань, збудником яких є ВПГ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика захворювань, збудником яких є ВПГ (ВПГ-1 та ВПГ-2), у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ґрунтується на комбінації клінічних симптомів, проявів уражень шкіри і слизових оболонок та даних лабораторних досліджень. Методи діагностики герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок у вагітних жінок такі саме, як і у невагітних жінок.

Враховуючи низьку чутливість та специфічність клінічної діагностики і значні взаємодії між ВІЛ та ВПГ-2, для ефективного лікування інфекції ВПГ-2 слід розглянути доцільність проведення регулярного специфічного серологічного скринінгу щодо виявлення ВПГ-2 у ЛЖВ. У разі виявлення ВПГ-2 пацієнтам слід надати інформацію щодо ризику інфікування сексуальних партнерів.

Проведення серологічного скринінгу для виявлення інфекції ВПГ-1 не рекомендовано.

Передача інфекції ВПГ відбувається частіше від людей з кількістю клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл, ніж від осіб з вищими показниками кількості клітин $CD4$.

2. Обґрунтування

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. 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 виникнення рецидивів є вищою при ВПГ-2, ніж при ВПГ-1, тому визначення типу вірусу є корисним для подальшого консультування.

Найпоширенішим проявом інфекції, зумовленою наявністю ВПГ-2, зазвичай є генітальний герпес. 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.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) проведення фізикального огляду шкіри навколо рота (герпетична лихоманка), слизової оболонки губ і ротової порожнини пацієнта та збір анамнезу.

Класичними проявами є продромальний синдром, характерне відчуття на ураженій ділянці (біль та свербіж), що передуює появі папул, які надалі перетворюються на пухирці, виразки і вкриваються струпом. За відсутності лікування захворювання триває 5–10 днів;

2) слід рекомендувати пацієнтам уникати сонячного опромінення, стресових ситуацій, що може сприяти виникненню рецидивів;

3) при проведенні фізикального огляду пацієнта слід враховувати типові ознаки генітального герпесу: 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. Ураження слизових оболонок інколи супроводжується дизурією, вагінальними або уретральними виділеннями. При генітальному герпесі, зокрема при первинній інфекції, часто спостерігають лімфаденопатію пахових вузлів;

4) у пацієнтів з прогресуючим імунodefіцитом можливе виникнення глибоких виразок, які не загоюються. Такі ураження найчастіше спостерігають у пацієнтів з кількістю клітин $CD4 < 100$ клітин/мкл, що зокрема може бути пов'язано з ацикловір-резистентним ВПГ;

5) проведення дослідження методом ПЛР мазків з уражень шкіри і слизових оболонок статевих органів для виявлення ДНК ВПГ-1/ВПГ-2. ВПГ, виявлений у генітальних ураженнях, має бути верифікований як ВПГ-1 або ВПГ-2;

6) при підозрі на герпетичний енцефаліт необхідно провести спинно-мозкову пункцію із взяттям зразків ліквору для дослідження методом ПЛР щодо наявності ДНК ВПГ-1.

Бажані:

7) слід розглянути проведення регулярного специфічного серологічного скринінгу щодо виявлення ВПГ-2 у ЛЖВ.

Глава III. Лікування захворювань, збудником яких є ВПГ, та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Пацієнтам з ВПГ-1/ВПГ-2 призначають лікування за наявності симптоматичних висипань або постійну супресивну терапію для запобігання виникненню рецидивів. План лікування ВПГ-2 у ЛЖВ слід розробляти із врахуванням частоти виникнення і тяжкості перебігу рецидивів інфекцій, ризику зараження чутливих до ВПГ-2 партнерів та можливості взаємодії ВІЛ і ВПГ-2 з підвищенням вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові й виділеннях із статевих органів.

2. Обґрунтування

При герпетичних ураженнях слизових оболонок та шкіри ефективним є лікування противірусними лікарськими засобами (валацикловір, фамцикловір, ацикловір) протягом 5–10 днів. Найкращу відповідь на лікування при тяжких герпетичних ураженнях слизових оболонок та шкіри відзначають при в/в введенні ацикловіру на початковому етапі захворювання. Пацієнтів можна переводити на противірусні лікарські засоби для перорального прийому після початку загоєння уражень. Терапію слід продовжувати до остаточного загоєння ділянки ураження.

У ЛЖВ, які отримують АРТ та в яких відбувається відновлення імунної системи, часто спостерігають зниження частоти і тяжкості клінічних епізодів генітального герпесу.

Під час вагітності зростає ризик вісцеральних проявів захворювання, іноді з летальним наслідком. Під час вагітності можливе застосування ацикловіру для лікування першого епізоду та призначення при подальших рецидивах захворювання. Також відомі випадки застосування валацикловіру та фамцикловіру під час вагітності, є безпечними і добре переносяться пацієнтками. З огляду на спрощений режим дозування, також можливе застосування валацикловіру для лікування і супресивної терапії під час вагітності.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) за наявності симптоматичних висипань пацієнтам з ВПГ-1/ВПГ-2 призначають періодичний курс лікування або постійну супресивну терапію для запобігання рецидивам;

2) при лікуванні генітальної інфекції ВПГ-2 у ЛЖВ необхідно розробити план терапії із врахуванням низки чинників: частота виникнення і тяжкість перебігу рецидивів, ризик зараження чутливих до ВПГ-2 партнерів та можливість взаємодії ВІЛ і ВПГ-2, наслідком якої є ризик підвищення вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові й виділеннях із статевих органів;

3) при ураженнях шкіри навколо рота призначають противірусні лікарські засоби тривалістю 5–10 днів:

валацикловір в дозі 1 г, п/о, двічі на добу; *або*

фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу; *або*

ацикловір в дозі 400 мг, п/о, тричі на добу;

4) рекомендовано призначити лікування початкових генітальних уражень (тривалістю 7–10 днів) або рецидивуючого генітального герпесу (тривалістю 5–14 днів) за наступними схемами:

валацикловір в дозі 1 г, п/о, двічі на добу; *або*

фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу; *або*

ацикловір в дозі 400 мг, п/о, тричі на добу;

5) при тяжких герпетичних ураженнях шкіри та слизових оболонок рекомендовано призначення наступної схеми лікування:

на початковому етапі: ацикловір в дозі 5 мг/кг, в/в, через кожні 8 годин;

після початку загоєння: переведення на п/о прийом лікарського засобу такою ж дозою;

лікування слід продовжувати до повного загоєння уражень;

6) для лікування генітального герпесу слід призначати валацикловір, фамцикловір або ацикловір для п/о прийому тривалістю 5–14 днів;

7) наявність герпетичних висипань не повинна впливати на рішення щодо початку проведення АРТ;

8) при моніторингу відповіді на терапію та відстеженні побічних реакцій слід враховувати:

застосування ацикловіру, валацикловіру та фамцикловіру може інколи супроводжуватись нудотою або головним болем;

за наявності тяжкої ниркової недостатності проводять моніторинг лабораторних показників;

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;

9) про невдачу терапії через резистентність до противірусних лікарських засобів може свідчити відсутність загоєння уражень через 7–10 днів після початку лікування;

10) лікування ВПГ-асоційованого некротизуючого ретиніту, який важко відрізнити від ретиніту, асоційованого із VZV-інфекцією, рекомендовано проводити спільно з лікарем-офтальмологом;

11) особливості лікування вагітних жінок:

лікування першого епізоду та призначення періодичної терапії при подальших рецидивах герпетичного захворювання можливе впродовж вагітності;

під час вагітності рекомендовано застосування ацикловіру, його використання є безпечним, особливо у другому і третьому триместрах; головним фактором ризику передачі герпесу є виділення вірусу під час пологів;

для пацієнток з генітальним герпесом за наявності продромального синдрому або видимих генітальних висипань перед пологами рекомендований кесарів розтин;

призначення ацикловіру або валацикловіру на пізніх термінах вагітності пригнічує рецидиви генітального герпесу та знижує потребу у проведенні кесарева розтину;

у пацієнток з рецидивами генітального герпесу у пренатальному періоді рекомендовано починати супресивну терапію із застосуванням валацикловіру або ацикловіру з 36-го тижня вагітності;

призначення супресивної терапії жінкам з серопозитивним статусом щодо ВПГ-2, але без генітальних висипань, не рекомендовано.

Розділ 11. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус Varicella–Zoster (далі – VZV)

Глава I. Профілактика VZV-інфекції

1. Положення стандарту медичної допомоги

ЛЖВ та є чутливим до VZV (тобто, 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.

Членам родини ЛЖВ без імунітету до вірусу слід проводити вакцинацію для запобігання інфікуванню та зараженню людей, які живуть з ВІЛ, чутливих до VZV дикого типу.

Профілактика VZV-інфекції здійснюється шляхом вакцинації, призначення постконтактної профілактики для запобігання первинної інфекції (вітряної віспи) та вакцинації для запобігання реактивації захворювання (оперізуючий герпес).

2. Обґрунтування

Застосування живих ослаблених вакцин є безпечним, при введенні дітям, які живуть з ВІЛ, із збереженими функціями імунної системи (відсотковий вміст клітин $CD4 \geq 15\%$) забезпечує імуногенну дію, отже, рекомендовано для проведення щеплення у дітей. Вакцинація дітей з ВІЛ також знижує ризик подальшого розвитку оперізуючого герпесу.

Щеплення проти вітряної віспи рекомендоване для вразливих до VZV осіб, які живуть з ВІЛ, віком ≥ 18 років із кількістю клітин

CD4 $\geq$ 200 клітин/мкл. У випадку захворювання через введення вакцини (рідкісне явище) рекомендовано застосування ацикловіру. Щеплення ЛЖВ з кількістю клітин CD4<200 клітин/мкл протипоказано.

Після тісного контакту із хворим на вітряну віспу або оперізуючий герпес підліткам та дорослим, які живуть з ВІЛ і є чутливими до VZV, особливо з кількістю клітин CD4<200 клітин/мкл, рекомендовано призначення короткотривалого курсу ацикловіру або валацикловіру впродовж 7 днів, починаючи з 7-го дня після контакту.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) у VZV-серонегативних осіб віком $\geq$ 18 років з кількістю клітин CD4 $\geq$ 200 клітин/мкл та дітей віком старше 12 місяців за відсутності прогресуючої імуносупресії проводять первинну вакцинацію проти вітряної віспи із застосуванням двох доз.

Введення вакцини проти вітряної віспи ЛЖВ з прогресуючим імунodefіцитом (кількість клітин CD4<200 клітин/мкл) протипоказане.

Якщо після експозиції пацієнт отримував ацикловір, щеплення проти вітряної віспи слід проводити не раніше ніж через 3 дні.

У випадку розвитку захворювання внаслідок вакцинації рекомендовано застосування ацикловіру;

2) члени родини ЛЖВ, вразливих до VZV, потребують вакцинації для запобігання потенційної передачі VZV людям, які живуть з ВІЛ;

3) показанням для постконтактної профілактики первинної VZV-інфекції є наявність тісних контактів з особою із активною формою захворювання на вітряну віспу або оперізуючий герпес, а також вразливість до VZV (тобто, відсутність вакцинації, захворювання в анамнезі або антитіл до VZV у сироватці крові).

Рекомендовано призначення профілактики із застосуванням ацикловіру або валацикловіру через 7 днів після контакту:

ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу, протягом 7 днів; *або*

валацикловір в дозі 1 г, п/о, тричі на добу, протягом 7 днів.

Глава II. Діагностика VZV

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика VZV ґрунтується на комбінації клінічних симптомів та даних інструментальних і лабораторних досліджень. Встановлення діагнозу VZV, його диференціація та верифікація здійснюється лікарями-інфекціоністами із врахуванням клініко-лабораторних критеріїв.

Перший крок полягає у визначенні клінічної картини з наявністю характерних елементів шкірного висипання (папули, пухирі, пустули), що характеризується швидким початком (протягом 8–12 годин) із подальшою появою нових уражень.

2. Обґрунтування

Захворювання, викликане VZV, при первинному інфікуванні призводить до розвитку вітряної віспи.

Первинна інфекція призводить до значного рівня захворюваності серед ЛЖВ. Документально підтверджено виникнення випадків вісцеральної дисемінації, зокрема VZV-асоційованого пневмоніту.

Реактивація латентної VZV-інфекції призводить до оперізуючого герпесу. Частота захворюваності на оперізуючий герпес серед ЛЖВ понад ніж у 15 разів перевищує аналогічні показники серед неінфікованих ВІЛ осіб відповідного віку. Виникнення оперізуючого герпесу у ЛЖВ можливе незалежно від кількості клітин CD4, але найбільший ризик відзначають при кількості клітин $CD4 < 200$ клітин/мкл. Крім того, віремія ВІЛ пов'язана з підвищеним ризиком розвитку оперізуючого герпесу. Встановлено, що АРТ сприяє зниженню рівня захворюваності на оперізуючий герпес у дорослих ЛЖВ, ймовірно, через відновлення імунітету, хоча ризик виникнення оперізуючого герпесу залишається втричі вищим у дорослих осіб з ВІЛ порівняно до загальної популяції. За даними декількох досліджень, ризик виникнення оперізуючого герпесу у дорослих ЛЖВ підвищується протягом шести місяців після початку АРТ, можливо, через механізм, пов'язаний із запальним синдромом відновлення імунної системи.

У ЛЖВ можливе виникнення численних неврологічних синдромів, зумовлених VZV-інфекцією, зокрема васкуліту ЦНС, вогнищевого лейкоенцефаліту, вентрикуліту, мієліту та мієлорадикуліту, неврити очного нерва, паралічу черепного нерва, вогнищевих уражень стовбурової частини головного мозку та асептичного менінгіту. Ураження першої гілки трійчастого нерва призводить до офтальмологічної форми оперізуючого герпесу, який може маніфестувати у вигляді стромального кератиту (ураження епітелію рогівки) з ризиком утворення рубців, неоваскуляризації або некрозу із втратою зору, дентритиформних уражень рогівки, VZV-асоційованого переднього увеїту. У пацієнтів з кількістю клітин $CD4 < 100$ клітин/мкл можуть розвинути прояви некротизуючої ретинопатії – гострого некрозу сітківки та прогресуючого зовнішнього некрозу сітківки, що пов'язано з високим ризиком втрати зору.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) діагностика захворювань, збудником яких є вірус VZV, базується насамперед на характерній клінічній картині вітряної віспи та оперізуючого герпесу;

2) **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;

3) **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, рідше – черепних, шийного, поперекового та сакрального нервів. Шкіряні прояви полягають у появі еритематозних макуло-папулярних висипань із подальшим прогресуванням до прозорих пухирців, що супроводжується болем (подекуди 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;

4) більшість ускладнень після оперізуючого герпесу у ЛЖВ, зокрема дисеміноване ураження, відзначають при кількості клітин CD4<200 клітин/мкл. У ЛЖВ 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 і асептичного менінгіту;

5) у випадках з атиповими клінічними проявами інфекції (коли важко диференціювати епізод оперізуючого герпесу із дисемінованим перебігом від вітряної віспи) можна застосувати серологічні методи діагностики;

6) для диференційної діагностики у сумнівних випадках також використовують зразки везикулярної рідини зі свіжих уражень, зразки струпів, спинно-мозкової рідини, рідини склоподібного тіла, біоптатів для проведення культурального дослідження вірусу, прямого флуоресцентного тестування задля виявлення антигенів або дослідження за методом полімеразної ланцюгової реакції, яке має найвищі показники чутливості і специфічності при діагностиці VZV-інфекції.

Глава III. Лікування VZV та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування для пацієнтів із VZV-інфекцією призначає лікар-інфекціоніст після встановлення діагнозу.

2. Обґрунтування

Противірусну терапію слід призначати усім пацієнтам з ВІЛ та діагностованим оперізуючим герпесом не пізніше ніж через один тиждень після появи висипань (або до підсихання усіх висипань).

Рекомендованою терапією для ЛЖВ при гострому локалізованому оперізуючому герпесі зі шкірними висипаннями і дерматомним типом розподілу є призначення валацикловіру, фамцикловіру або ацикловіру п/о протягом 7–10 днів.

При поширеному ураженні шкіри або підозрі на ураження внутрішніх органів необхідним є призначення ацикловіру для в/в введення до досягнення клінічного покращення.

Пацієнти з офтальмологічною формою оперізуючого герпесу, зокрема як зі стромальним кератитом, так і переднім увеїтом, потребують лікування із застосуванням місцевих глюкокортикостероїдів; у багатьох випадках для підтримки пригнічення запалення необхідним є тривале призначення місцевої глюкокортикостероїдної терапії у низьких дозах.

При виявленні гострого некрозу сітківки слід негайно почати противірусну терапію.

В усіх ЛЖВ слід швидко розпочати АРТ після діагностики ВІЛ-інфекції. Наявність захворювання, зумовленого VZV-інфекцією, не є показанням для відкладення або припинення АРТ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

Вітряна віспа

1) 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. Альтернативою є пероральне застосування ацикловіру (в дозі 20 мг/кг маси тіла, з максимальним дозуванням 800 мг, 5 разів на добу);

2) для початкового лікування ЛЖВ із важким перебігом вітряної віспи рекомендоване внутрішньовенне введення ацикловіру протягом 7–10 днів. За відсутності вісцерального VZV-ураження можливе переведення на пероральну противірусну терапію після припинення лихоманки;

3) ацикловір або валацикловір для п/о застосування є найкращим методом лікування вагітних жінок з ВІЛ у випадках неускладненої вітряної віспи;

4) вагітні жінки із важким перебігом вітряної віспи або з ознаками і симптомами VZV-асоційованого пневмоніту потребують внутрішньовенного введення ацикловіру (в дозі 10 мг/кг маси тіла, через кожні 8 годин) в умовах стаціонару;

Оперізуючий герпес

5) рекомендовані схеми при гострій формі захворювання (локалізовані шкірні висипання з дерматомним типом розподілу): валацикловір в дозі 1000 мг, п/о, тричі на добу; або фамцикловір в дозі 500 мг, п/о, тричі на добу. Альтернативна схема: ацикловір в дозі 800 мг, п/о, 5 разів на добу. Тривалість терапії становить 7–10 днів, при повільному загоєнні можливим є призначення тривалішого лікування;

6) рекомендована схема 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. 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;

7) офтальмологічна форма оперізуючого герпесу: пізні дендриформні ураження епітелію рогівки слід лікувати з використанням системних або місцевих протигерпетичних лікарських засобів;

8) прогресуючий зовнішній некроз сітківки: рекомендовано залучення лікаря-офтальмолога. 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, ін'єкції у склоподібне тіло, двічі на тиждень. Рекомендовано оптимізувати режим АРТ. Оптимальну тривалість терапії належним чином не визначено, тому необхідна консультація з лікарем-офтальмологом, а також врахування клінічної, вірусологічної та імунологічної відповіді;

9) 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. 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.

Розділ 12. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус герпесу людини 8-го типу

Глава І. Профілактика захворювань, збудником яких є вірус герпесу людини 8-го типу (далі – ВГЛ-8)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Єдиним ефективним методом профілактики захворювань, асоційованих з ВГЛ-8, а саме: СК, ПЕЛ або мультифокальної хвороби Кастлемана (Castleman disease), є запобігання виникненню ВІЛ-асоційованого імунодефіциту шляхом раннього виявлення ВІЛ-інфекції, швидшого початку АРТ та безперервного продовження ефективної АРТ із максимальною вірусною супресією ВІЛ.

Враховуючи повідомлення про випадки СК серед пацієнтів з високим показником кількості клітин CD4, фахівці при наданні послуг із супроводу людям, які живуть з ВІЛ, мають проводити ретельний огляд стану шкіри та видимих слизових оболонок для своєчасного виявлення клінічних проявів СК у пацієнтів з групи ризику розвитку ВГЛ-8-асоційованих захворювань незалежно від показника кількості клітин CD4. Випадки ПЕЛ і мультифокальної хвороби Кастлемана найчастіше спостерігають серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та прогресуючим імунодефіцитом (кількість клітин CD4 < 200 клітин/мкл), хоча виникнення захворювання можливе незалежно від показника кількості клітин CD4.

При застосуванні етіотропної терапії проти ВГЛ-8 для запобігання розвитку СК ризик виникнення побічних реакцій перевищує її потенційні переваги.

Методи запобігання інфікуванню ВГЛ-8 на сьогодні не визначено, доцільність проведення скринінгу для встановлення серологічного статусу щодо ВГЛ-8 або впровадження поведінкових обмежень для запобігання потенційному впливу не підтверджено і не рекомендовано.

2. Обґрунтування

ЧСЧ і ЛЖВ, мають підвищений ризик інфікування ВГЛ-8. Серед ЧСЧ без ВІЛ-інфекції серопревалентність ВГЛ-8 коливається від 13 до 20%, а серед ЧСЧ з ВІЛ-інфекцією цей показник підвищується до 30–35%. Епідеміологічні та вірусологічні дані свідчать про те, що слина є джерелом інфекції і може бути важливим шляхом передачі. Безсимптомна інфекція ВГЛ-8 часто пов'язана з виділенням ВГЛ-8 зі слини та, інколи, з секрету статевих органів.

Оскільки до значних факторів ризику розвитку СК в осіб з ВІЛ-інфекцією відносять як низьку кількість клітин CD4, так і неконтрольовану вірусемію ВІЛ, ранній початок АРТ буде найефективнішим заходом профілактики СК та інших захворювань, збудником яких є ВГЛ-8. Рекомендації щодо застосування певних АРВ ЛЗ або класів АРВ ЛЗ із доведеною ефективністю у профілактиці СК не визначено, тому спеціальне призначення певних класів АРВ ЛЗ для профілактики СК (або інших захворювань, пов'язаних з ВГЛ-8) не рекомендовано; рекомендованим є стандартний підхід до вибору схеми ефективної АРТ для досягнення і тривалого збереження вірусної супресії ВІЛ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) ранній початок АРТ є найефективнішим заходом у профілактиці СК;
- 2) інформування пацієнтів, які отримують АРТ із вірусологічною ефективністю, щодо необхідності безперервного продовження поточної схеми АРТ;

- 3) у пацієнтів з вірусологічною невдачею АРТ слід оптимізувати схему лікування відповідно до стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 3 червня 2025 року № 916;

- 4) інформування пацієнтів щодо життєво важливого дотримання призначеного режиму АРТ та необхідності періодичного обстеження для оцінювання результатів лікування.

Глава II. Діагностика захворювань, збудником яких є ВГЛ-8

1. Положення стандарту медичної допомоги

СК, ПЕЛ та мультифокальна хвороба Кастлемана у пацієнтів з ВІЛ є асоційованими з ВГЛ-8 захворюваннями.

Можливим є поєднання мультифокальної хвороби Кастлемана і СК у пацієнта з ВІЛ-інфекцією; у пацієнта з мультифокальною хворобою Кастлемана може розвинути/загостритися СК.

Діагностика СК, мультифокальної хвороби Кастлемана і ПЕЛ ґрунтується на визначенні цитологічних та імунологічних клітинних маркерів,

а також врахуванні результатів гістологічних досліджень. Результатів лише клінічної діагностики для встановлення діагнозу СК недостатньо, тому для підтвердження діагнозу необхідним є проведення дослідження тканин. Для підтвердження діагнозу слід провести імуногістохімічне дослідження отриманих шляхом біопсії зразків пухлини з використанням антитіл для розпізнавання ядерного антигену, асоційованого з латентністю кодованого ВГЛ-8. Також можливе підтвердження діагнозу за результатами виявлення ДНК ВГЛ-8 у тканині пухлини. Для діагностики хвороби Кастлемана проводять ексцизійну біопсію лімфатичних вузлів. Отриманий зразок біоптату слід направити на морфологічне дослідження, тестування на ВГЛ-8, проточну цитометрію, цитогенетику, флуоресцентну гібридизацію *in situ* для досліджень перегрупування генів В-клітин тощо.

За результатами УЗД на першому етапі обстеження можна визначити розміри, контури і внутрішню структуру лімфатичних вузлів, диференціювати запальні та пухлинні процеси. Інструментальну візуалізацію за допомогою КТ та МРТ використовують для виявлення лімфоїдної гіперплазії, визначення розмірів і локалізації уражених лімфатичних вузлів. Для визначення поширеності захворювання слід провести позитронно-емісійну томографію/КТ.

2. Обґрунтування

Випадки СК і ПЕЛ найчастіше спостерігають серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та прогресуючим імунодефіцитом (кількість клітин CD4 < 200 клітин/мкл), хоча виникнення захворювання можливе незалежно від показника кількості клітин CD4. Розвиток мультифокальної хвороби Кастлемана також можливий за будь-якої кількості клітин CD4, але клінічний перебіг і прогноз погіршуються при поєднанні з СК, іншими опортуністичними інфекціями на фоні імунодефіциту, зумовленого прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

Ранній початок АРТ може запобігти захворюванню на СК і ПЕЛ, а також розвитку ускладнень через хворобу Кастлемана.

Через декілька тижнів або місяців після початку АРТ можлива поява проявів СК внаслідок виникнення запального СК-асоційованого СВІС у клінічному варіанті «демаскування».

У пацієнтів із встановленим діагнозом СК можливий розвиток «парадоксального» СК-асоційованого СВІС після початку АРТ, що може призводити до значного погіршення стану та летального наслідку. До факторів ризику розвитку СК-асоційованого СВІС відносять прогресуючу стадію СК, вірусне навантаження ВІЛ на початку АРТ $> 5 \log_{10}$ копій/мл, відсутність одночасної хіміотерапії разом з початком АРТ. При наданні послуг із догляду людям, які живуть з ВІЛ, фахівці мають проводити ретельний моніторинг для своєчасного виявлення клінічних проявів СК у пацієнтів з групи ризику розвитку ВГЛ-8 незалежно від показника кількості клітин CD4.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) у більшості пацієнтів хронічні інфекції ВГЛ-8 мають безсимптомний перебіг. 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;

2) клінічні прояви СК значно варіюються, найчастіше у пацієнтів спостерігають:

безболісні гіперпігментовані, макулярні або вузлуваті ураження шкіри;

ураження ротової порожнини є предиктором ураження легенів і отримання менш сприятливих результатів лікування;

ураження лімфатичної системи, що може призвести до виснажливого набряку нижніх кінцівок;

ураження внутрішніх органів, можуть бути взагалі безсимптомними або супроводжуватись задишкою, безболісною ректальною кровотечею чи меленою та наявністю інших неспецифічних легеневих і шлунково-кишкових симптомів;

3) ПЕЛ проявляється характерними ізольованими випотами у плевральній, перикардіальній або черевній порожнинах;

4) мультифокальна хвороба Кастлемана зазвичай супроводжується системними симптомами із підвищенням температури тіла та нічною пітливістю, а при обстеженні можливим є виявлення генералізованої аденопатії, лихоманки та гепатоспленомегалії. Також може імітувати інші запальні стани, включаючи сепсис, гіпотензію, клінічні ознаки системної запальної відповіді та прогресування до поліорганної недостатності;

5) підтвердження діагнозу отримують за результатами імуногістохімічного дослідження пухлин з використанням антитіл для розпізнавання ядерного антигену, асоційованого з латентністю кодованого ВГЛ-8;

6) залучення до спільного обстеження пацієнта лікаря-онколога, лікаря-гематолога;

7) для визначення розмірів, контурів і внутрішньої структури лімфатичних вузлів, встановлення диференційного діагнозу запальних та пухлинних процесів на першому етапі обстеження пацієнту слід провести УЗД органів грудної клітки і черевної порожнини;

8) для визначення поширеності захворювання доцільним є проведення позитронно-емісійної томографії/КТ;

9) слід провести гістологічні, імуногістохімічні дослідження після ексцизійної біопсії лімфатичного вузла;

10) залежно від локалізації ПЕЛ необхідно провести цитологічний аналіз рідини з плевральної, перикардіальної або черевної порожнини тіла;

11) при діагностиці хвороби Кастлемана доцільно провести дослідження крові для виявлення панцитопенії, анемії (гемолітичної), тромбоцитозу, підвищення швидкості осідання еритроцитів; гіпергаммаглобулінемії, гіпоальбумінемії, С-реактивного білку;

12) слід провести дослідження на вірусне навантаження ВІЛ для оцінювання ефективності АРТ і тестування на визначення кількості клітин CD4 для оцінювання перебігу ВІЛ-інфекції;

13) всім пацієнтам з СК, мультифокальною хворобою Кастлемана, ПЕЛ, асоційованими з ВГЛ-8, слід надати послугу з тестування на ВІЛ, якщо його не проводили раніше.

Бажані:

14) проведення дослідження на визначення у крові рівня інтерлейкіну-6, рівня імуноглобулінів класів А, М, G.

Глава III. Лікування захворювань, збудником яких є ВГЛ-8

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування пацієнтів з ВІЛ та ураженням внутрішніх органів внаслідок СК, ПЕЛ, мультифокальної хвороби Кастлемана здійснюється мультидисциплінарною командою із залученням лікаря-інфекціоніста, лікаря-онколога. Лікування пацієнтів є комплексним: хіміотерапія у поєднанні з АРТ. Для допоміжної терапії при ПЕЛ призначають противірусні лікарські засоби з активністю проти ВГЛ-8 – валганцикловір або ганцикловір.

У пацієнтів з мультифокальною хворобою Кастлемана разом з АРТ слід розпочинати специфічне лікування із залученням для консультації і супроводу лікаря-онколога, враховуючи статус ВІЛ/ВГЛ-8, наявність органної недостатності та ризик виникнення резистентності.

Для досягнення і підтримання стійкої вірусної супресії всім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією та СК, ПЕЛ або мультифокальною хворобою Кастлемана слід призначати і безперервно продовжувати ефективну АРТ.

2. Обґрунтування

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією та СК із ураженням внутрішніх органів мають отримувати хіміотерапію у поєднанні з АРТ; також це буде корисним для осіб з дисемінованою формою СК із ураженням шкіри і слизових оболонок.

При застосуванні у лікуванні СК доксорубіцину і паклітакселу відзначено порівнянну частоту відповіді на лікування та подібні показники виживаності без прогресування захворювання, проте доксорубіцин має нижчий рівень токсичності порівняно до паклітакселу, тому його застосуванню зазвичай надають перевагу. Паклітаксел має доведену ефективність при рецидивах СК після невдачі лікування з використанням доксорубіцину. Важливо уникати застосування глюкокортикостероїдів, яке призводить до прогресування СК та небезпечних для життя наслідків, тому призначення глюкокортикостероїдів не рекомендовано навіть при виникненні СК-асоційованого СВІС після початку АРТ.

Деякі противірусні лікарські засоби, як-от ганцикловір, зидовудин, за даними обсерваційних досліджень та досліджень *in vitro*, мають активність

проти ВГЛ-8, але ефективність їх у лікуванні СК є обмеженою, тому противірусні лікарські засоби з активністю проти ВГЛ-8 не рекомендовано призначати для лікування СК, але ганцикловір в/в або валганцикловір п/о можна застосовувати для допоміжної терапії при лікуванні ПЕЛ, враховуючи її несприйнятливості до загальноприйнятої хіміотерапії.

Пацієнтам з ПЕЛ слід призначати хіміотерапію у поєднанні з АРТ, спираючись на наявні обмежені дані проспективних обсерваційних або проспективних рандомізованих клінічних випробувань, враховуючи досить низьку поширеність цього захворювання. За даними зведеного аналізу, при використанні комбінації циклофосфаміду, доксорубіцину, вінкристину та преднізолону (поліхіміотерапія за схемою СНОР) у поєднанні з АРТ було відзначено певну користь, хоча й недостатню для лікування ПЕЛ, а при застосуванні комбінації інфузійного етопозиду, преднізолону, вінкристину, циклофосфаміду та доксорубіцину (поліхіміотерапія за схемою ЕРОСН) було отримано кращі показники виживаності порівняно з пацієнтами, в яких використовували СНОР. При лікуванні рідкісних CD20-позитивних випадків ПЕЛ можна розглянути призначення ритуксимабу; застосування схеми ЕРОСН з коригуванням дозування може бути корисним для деяких пацієнтів. Противірусні лікарські засоби, зокрема валганцикловір або зидовудин, також можна використовувати для допоміжної терапії ПЕЛ, проте наявні дані щодо цього підходу обмежені.

Стандартизовані методи лікування мультифокальної хвороби Кастлемана не визначено, але слід зазначити можливість використання декількох схем лікування. Призначення ганцикловіру в/в або валганцикловіру п/о є варіантами лікування мультифокальної хвороби Кастлемана. За даними одного звіту, після 3-тижневого курсу введення ганцикловіру в/в або застосування валганцикловіру п/о двічі на добу було відзначено ремісію при мультифокальній хворобі Кастлемана, а після використання комбінації валганцикловіру та зидовудину у високих дозах – тривалу клінічну ремісію. Ритуксимаб також став важливим допоміжним лікарським засобом при лікуванні мультифокальної хвороби Кастлемана, хоча у третини пацієнтів, які отримують ритуксимаб, можливе загострення або виявлення СК. Для пацієнтів з мультифокальною хворобою Кастлемана і супутнім захворюванням на СК рекомендовано призначення ритуксимабу у комбінації з доксорубіцином. Застосування терапевтичних моноклональних антитіл, спрямованих на ІЛ-6 або на рецептор ІЛ-6, також виявилось ефективним у деяких пацієнтів з мультифокальною хворобою Кастлемана, тому їх можна використовувати за певних клінічних умов, але на сьогодні кількість доказових даних для надання рекомендації щодо проведення моніторингу рівня ІЛ-6 у діагностичних або прогностичних цілях є недостатньою. Хоча глюкокортикостероїди є потенційно ефективними у допоміжній терапії при мультифокальній хворобі Кастлемана, їх призначення слід уникати або

застосовувати з обережністю, особливо у пацієнтів із супутньою СК, через ризик загострення цього небезпечного для життя захворювання.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) пацієнтам з СК, ПЕЛ, мультифокальною хворобою Кастлемана та ВІЛ-інфекцією слід призначити АРТ відповідно до стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 3 червня 2025 року № 916;

2) залежно від стадії СК рекомендовано наступні схеми лікування.

СК низького–середнього ступеня тяжкості:

початок або оптимізація АРТ.

СК пізньої стадії (вісцеральна форма СК або дисемінована шкірна форма СК):

хіміотерапія (призначення після консультації зі спеціалістом) + АРТ;

для хіміотерапії першого ряду рекомендованим лікарським засобом є доксорубіцин;

слід уникати застосування глюкокортикостероїдів у пацієнтів з СК, зокрема із СК-асоційованим СВІС, через ризик загострення небезпечного для життя захворювання;

застосування протівірусних лікарських засобів з активністю проти ВГЛ-8 для лікування СК не рекомендовано;

3) рекомендоване лікування ПЕЛ:

хіміотерапія (призначення після консультації зі спеціалістом) + АРТ;

допоміжна терапія з використанням валганцикловіру п/о або ганцикловіру в/в;

4) усі пацієнти з мультифокальною хворобою Кастлемана мають отримувати АРТ у поєднанні з одним із наведених нижче варіантів терапії (після консультації зі спеціалістом та врахування статусу ВІЛ/ВГЛ-8, наявності органної недостатності і можливої резистентності):

ганцикловір в/в (або валганцикловір п/о) +/- зидовудин у високих дозах;

ритуксимаб +/- преднізон;

для пацієнтів з мультифокальною хворобою Кастлемана та супутньою СК: ритуксимаб + доксорубіцин;

моноклональні антитіла, націлені на ІЛ-6 або рецептор ІЛ-6;

глюкокортикостероїди є потенційно ефективними у допоміжній терапії, але їх слід застосовувати з обережністю або уникати їх призначення, особливо у пацієнтів із супутньою СК;

при призначенні пацієнтам ритуксимабу або глюкокортикостероїдів для лікування мультифокальної хвороби Кастлемана слід враховувати ризик загострення або розвитку СК.

Розділ 13. Профілактика, діагностика і лікування захворювань, збудником яких є вірус папіломи людини

Глава I. Профілактика захворювань, збудником яких є ВПЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Щеплення проти ВПЛ-інфекції є ефективним способом профілактики раку шийки матки, генітальних кондилом, вагінального, вульварного, анального видів раку, а також раку ротоглотки та інших видів раку голови і ший.

Слід забезпечити доступність щеплення проти ВПЛ-інфекції із максимальним охопленням вакцинацією людей, які живуть з ВІЛ. Профілактичне щеплення проти ВПЛ-інфекції рекомбінантною дев'ятивалентною вакциною із дотриманням повної схеми трьохдозної вакцинації (0, через 1–2 та 6 місяців) рекомендовано всім дівчатам і хлопцям, які живуть з ВІЛ, віком від 9 до 26 років.

Наполегливо рекомендовано використання чоловіками презервативів для запобігання передачі або інфікування ВПЛ, а також запобігання інфікуванню ВІЛ та іншими ІПСШ.

2. Обґрунтування

Вакцинація проти ВПЛ рекомендована дівчатам і хлопцям, які живуть з ВІЛ, віком від 9 до 26 років для запобігання первинному інфікуванню ВПЛ із оптимальним терміном проведення щеплення до початку статевого життя. Поточні дані не підтверджують доцільність планової вакцинації у людей, які живуть з ВІЛ, віком старше 26 років. Користь вакцинації проти ВПЛ у цьому віковому діапазоні з позицій громадського здоров'я є мінімальною. 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, які живуть з ВІЛ, у віці від 9 до 26 років.

Для запобігання виникненню інтраепітеліальної неоплазії шийки матки (cervical intraepithelial neoplasia, далі – CIN) 2–3-го ступенів та раку шийки матки, піхви, вульви, генітальних кондилом (у чоловіків та жінок) й інших захворювань, збудником яких є ВПЛ, в Україні рекомендовано проведення вакцинації проти ВПЛ відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897.

Для запобігання передачі або інфікуванню ВПЛ, а також запобігання інфікуванню ВІЛ та іншими ІПСШ, чоловікам рекомендовано використання

латексних презервативів. Латексні презервативи забезпечують достатній бар'єр для запобігання проникненню часток розміру ВПЛ. Регулярне і належне застосування латексних презервативів забезпечує зниження на 70% частоти передачі інфекцій, збудниками яких є онкогенні типи ВПЛ, серед жінок.

Жінки, які живуть з ВІЛ і отримали щеплення, також мають проходити регулярний скринінг на рак шийки матки, оскільки вакцина не запобігає інфікуванню всіма типами ВПЛ, що можуть призвести до передракового стану шийки матки, а також через ризик нижчої ефективності вакцини у жінок, які живуть з ВІЛ, порівняно до жінок без ВІЛ-інфекції.

Профілактика вагінального раку та раку вульви після гістеректомії передбачає проведення планового скринінгу (ПАП-тест, щорічно) на рак піхви у жінок, які живуть з ВІЛ та які мали в анамнезі злоякісні новоутворення. Проведення вагінальної кольпоскопії також показано за наявності супутніх уражень шийки матки та вульви.

З метою профілактики анального раку у людей, які живуть з ВІЛ, доцільним є проведення щорічного обстеження за допомогою пальпації заднього проходу для виявлення пухлин, цитологічного дослідження мазків із заднього проходу. За необхідності, проводять аноскопію та біопсію.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) рекомендовано проведення вакцинації до досягнення 26 років, але ефективність вакцини знижується, якщо щеплення зробити після початку статевого життя. Цільовий вік для щеплення – від 9 до 13 років;

2) режим вакцинації людей, які живуть з ВІЛ, передбачає внутрішньом'язове введення трьох доз дев'ятивалентної рекомбінантної вакцини проти ВПЛ (6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- та 58-й типів) у дозі 0,5 мл за графіком: 0, 1–2 та 6 місяців;

3) застосування рекомбінантної дев'ятивалентної вакцини проти ВПЛ не рекомендовано у людей, які живуть з ВІЛ, віком 27–45 років. Проте, за деяких обставин, вакцинація все ж може бути корисною (наприклад, у людей, які живуть з ВІЛ та не інфіковані ВПЛ);

4) пацієнтів слід інформувати, що використання презервативів забезпечує зниження ризику інфікування майже усіма ІПСШ (включаючи ВПЛ) при статевих контактах між чоловіком та жінкою або одностатевих контактах чоловіків;

5) рекомендації щодо профілактики вагінального раку та раку вульви: після гістеректомії через наявність доброякісного захворювання проведення планового скринінгу на рак піхви у жінок із серопозитивним ВІЛ-статусом не рекомендовано;

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;

для пацієнток із сумнівними результатами ПАП-тесту без видимої вагінальної патології за результатами кольпоскопії рекомендовано застосування забарвлення слизової оболонки піхви розчином калію йодиду;

за наявності супутніх уражень шийки матки та вульви також показана вагінальна кольпоскопія;

б) рекомендації щодо профілактики анального раку:

доцільним є проведення щорічного обстеження за допомогою пальпації заднього проходу для виявлення пухлин, які можуть свідчити про наявність анального раку. Слід звернути увагу на наявність таких симптомів як аноректальна кровотеча, аноректальний біль та виявлення аноректальних утворень або вузликів при пальпації;

якщо результати цитологічного дослідження мазків із заднього проходу свідчать про наявність уражень (некласифіковані атипові клітини плаского епітелію (ASC-US), атипові клітини плаского епітелію (ASC-H), низькодиференційоване плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження (LSIL) або плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження важкого ступеня (HSIL)), слід провести аноскопію з високою роздільною здатністю;

якщо виявлено видимі ураження, необхідно провести біопсію для визначення рівня гістологічних змін та виключення інвазивного раку.

Глава II. Діагностика захворювань, збудником яких є ВПЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика ВПЛ-асоційованих захворювань ґрунтується на даних візуального огляду та/або результатах інструментального, лабораторного дослідження. При підозрі щодо наявності ВПЛ-асоційованої неоплазії шийки матки проводять цитологічне дослідження, за необхідності – кольпоскопічне обстеження та біопсію.

Діагностика ВПЛ-інфекції передбачає проведення тестування клінічних зразків методом ПЛР на ДНК 14 онкогенних типів ВПЛ.

Для виявлення анальної та вульварної/вагінальної неоплазії проводять візуальний огляд, що включає аноскопію з високою роздільною здатністю, кольпоскопію та біопсію, за необхідності. В межах планового обстеження слід провести пальпацію анального каналу для виявлення утворень.

Проведення скринінгу на рак шийки матки рекомендовано починати у віці 21 року.

Цитологічне дослідження (ПАП-тест) є основним методом скринінгу на рак шийки матки для жінок, які живуть з ВІЛ. Всі жінки, які живуть з ВІЛ, мають пройти ПАП-тест під час первинної діагностики ВІЛ-інфекції. В усіх дівчат та жінок, які живуть з ВІЛ, слід проводити ПАП-тестування принаймні щорічно.

Періодичний скринінг на рак шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ, слід проводити протягом усього життя (а не припиняти, як у загальній

популяції, у віці 65 років). Для скринінгу на рак шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ, віком старше 30 років прийнятним є використання окремо ПАП-тесту або ПАП-тесту і ВПЛ-тесту.

При використанні для скринінгу лише ПАП-тесту жінки, які живуть з ВІЛ, мають проходити тестування під час встановлення діагнозу ВІЛ, а потім – кожні 12 місяців. При отриманні трьох послідовних результатів ПАП-тесту у межах норми повторні тестування слід проводити кожні 3 роки.

За можливості одночасного проведення ПАП-тесту і тесту на ВПЛ спільне тестування можна призначати під час встановлення діагнозу або у віці 30 років. Якщо результат одночасного тестування свідчить про відхилення від норми (тобто відхилення показників цитології або позитивний результат на ВПЛ), рекомендовано направлення на кольпоскопію.

Отримання негативного результату тестування на ВПЛ свідчить про тривалий низький ризик розвитку раку. Впровадження одночасного тестування (цитологія/тест на ВПЛ) може дозволити подовжити інтервал періодичного скринінгу на рак шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ, віком старше 29 років при отриманні ними результату цитології шийки матки у межах норми та негативного результату ВПЛ-тестування.

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. Якщо при підозрі на захворювання важкого ступеня або рак за результатами цервікального цитологічного дослідження виявлено патологію, вагітним жінкам слід проводити кольпоскопію і біопсію уражених ділянок шийки матки. При проведенні цервікальної біопсії під час вагітності існує підвищений ризик виникнення кровотечі. Ендоцервікальний кюретаж протипоказаний до застосування у вагітних жінок.

2. Обґрунтування

ВПЛ є головним фактором ризику розвитку раку шийки матки. Наявність ВПЛ-інфекції з онкогенними маркерами становить ризик розвитку ВПЛ-асоційованого цервікального канцерогенезу. ВІЛ-інфекція і низький показник кількості клітин CD4 асоціюються з ВПЛ-інфекцією й передраковими ураженнями шийки матки.

До інших ВПЛ-асоційованих типів раку відносять рак епітелію заднього проходу і пухлини зовнішніх статевих органів (вагіни, пеніса), ротової порожнини та глотки. Частота виникнення таких пухлин у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом є вищою, ніж серед загальної популяції, а низький показник кількості клітин CD4 є фактором ризику раку епітеліальних клітин.

Головними клінічними проявами ВПЛ-інфекції слизових оболонок є генітальні, анальні та оральні кондиломи, CIN, інтраепітеліальна неоплазія зовнішніх статевих органів (VIN), вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (VAIN), інтраепітеліальна неоплазія анального проходу (AIN), аногенітальний

плоскоклітинний рак, цервікальні аденокарциноми. ВПЛ є збудником декількох типів раку ротоглотки.

Принаймні 12 типів ВПЛ вважають онкогенними, а саме: ВПЛ 16-, 18-, 31-, 33-, 35-, 39-, 45-, 51-, 52-, 56-, 58- та 59-го типів. ВПЛ 16-го типу є збудником раку шийки матки приблизно у 50% випадків захворювання серед жінок, а ВПЛ 18-го типу – ще у 10–15%. ВПЛ 6- та 11-го типів спричиняють 90% випадків гострокінцевих кондилом та класифікуються як доброякісні.

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 зазначеної локалізації може бути безсимптомним чи супроводжуватись кровотечею/болем або може бути виявленим при огляді/пальпації.

Скринінг на рак шийки матки рекомендовано починати у віці 21 року. Обґрунтуванням для початку скринінгу у віці 21 року є забезпечення вікна у 3–5 років до досягнення віку 25 років, коли ризик розвитку раку шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ, перевищує такий ризик у жінок загальної популяції.

Наявні методи тестування на ВПЛ 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.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

Бородавки та кондиломи

1) проведення візуального огляду статевих органів та ротової порожнини пацієнта для виявлення кондилом. Кондиломи ротової порожнини, генітальні та анальні кондиломи (гострокінцеві кондиломи) зазвичай є пласкими, папульозними чи педункулярними утвореннями на слизових оболонках або епітелії. Можливі утворення розміром від декількох міліметрів до 1–2 см. Більшість кондилом мають безсимптомний перебіг, але в окремих випадках можливий свербіж або наявність певного дискомфорту;

2) у випадках відсутності відповіді на стандартну терапію або за наявності пігментованих, твердих, фіксованих, кровоточивих та виразкових кондилом слід провести біопсію;

Неоплазія шийки матки

3) проведення ретельного обстеження статевих органів і заднього проходу для виявлення видимих кондилом, інтраепітеліальної неоплазії або інвазивного раку. В межах регулярного обстеження слід проводити вагінальну і ректальну пальпацію, дослідження зони навколо зовнішніх статевих органів та заднього проходу для виявлення пухлин;

4) для виявлення неоплазії шийки матки проводять цитологічне дослідження (ПАП-тест), тестування на ВПЛ. При підозрі щодо наявності

неоплазії для уточнення її природи проводять кольпоскопічне дослідження з біопсією;

Анальна та вульварна/вагінальна неоплазія

5) методом виявлення 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 новоутворень;

6) рекомендовано проведення цитологічного дослідження (ПАП-тесту). Можливі результати ПАП-тесту включають наступні стани (додавання специфічної термінології -IN до основної 2-рівневої класифікації допомагає ідентифікувати ці зразки як гістопатологічні):

у межах норми (негативний щодо наявності злоякісних новоутворень або внутрішньоепітеліальних уражень);

LSIL або CIN 1-го ступеня;

HSIL або CIN 2-го, 3-го ступеня;

ASC-US;

ASC-H (не можна виключити ураження важкого ступеня);

AGC (атипові залозисті клітини).

Цитологічний висновок: LSIL, HSIL (класифікація Bethesda).

Гістологічний висновок: LSIL (CIN 1-го ступеня), HSIL (CIN 2-го, 3-го ступеня);

7) отримання патологічних результатів 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 направити пацієнта на кольпоскопію;

при виявленні ASC-US за результатами ПАП-тесту та отриманні позитивних результатів контрольного тестування на ВПЛ рекомендовано направити пацієнта на кольпоскопію. За неможливості проведення тестування на ВПЛ рекомендовано проведення повторної цитології через 6–12 місяців. При виявленні ASC-US або отриманні гіршого результату при повторній цитології рекомендовано направити пацієнта на кольпоскопію;

при виявленні LSIL або отриманні гіршого результату (включаючи ASC-H, AGC і HSIL) рекомендовано направити пацієнта на кольпоскопію (незалежно від результату тестування на ВПЛ);

8) рекомендації щодо скринінгу на рак шийки матки у жінок з ВІЛ-інфекцією.

Жінки, які живуть з ВІЛ, віком <30 років

жінки віком від 21 до 29 років мають пройти ПАП-тестування після діагностики ВІЛ-інфекції;
 ПАП-тест слід зробити після виявлення ВІЛ і надалі проводити кожні 12 місяців;
 якщо отримано негативні результати трьох послідовних ПАП-тестів, подальше тестування слід повторювати кожні 3 роки;
 одночасне тестування (ПАП-тест і дослідження біоматеріалу на ВПЛ) не рекомендовано проводити у жінок молодше 30 років.

Жінки, які живуть з ВІЛ, віком ≥ 30 років

тільки ПАП-тест:

ПАП-тест слід зробити після виявлення ВІЛ з подальшим проведенням кожні 12 місяців;
 якщо отримано негативні результати трьох послідовних ПАП-тестів, подальше тестування слід повторювати кожні 3 роки;

або

ПАП-тест і одночасне тестування біоматеріалу на ВПЛ:

ПАП-тест з одночасним дослідженням біоматеріалу на ВПЛ слід проводити після виявлення ВІЛ;
 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;
 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-го або 16/18-го типів, рекомендовано проведення кольпоскопії;
 при отриманні негативного результату на ВПЛ 16-го 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-го або 16/18-го типів:

ПАП-тест з одночасним дослідженням біоматеріалу на ВПЛ 16-го або 16/18-го типів слід проводити після виявлення ВІЛ; якщо отримано негативні результати ПАП-тесту і одночасного дослідження біоматеріалу на ВПЛ 16-го або 16/18-го типів, повторне проведення ПАП-тесту з одночасним дослідженням біоматеріалу на ВПЛ рекомендовано кожні 3 роки; якщо отримано позитивний результат початкового або контрольного тесту на ВПЛ 16-го або 16/18-го типів, рекомендовано проведення кольпоскопії.

Проведення первинного тестування на ВПЛ не рекомендовано;

9) жінкам, які живуть з ВІЛ, віком понад 65 років рекомендовано продовжувати періодичні обстеження на рак шийки матки, оскільки вони мають вищий ризик розвитку цього захворювання;

10) в усіх вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, 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 результатами цервікального цитологічного дослідження та за наявності підозри на захворювання важкого ступеня або рак вагітним жінкам слід проводити кольпоскопію і біопсію уражених ділянок шийки матки. При проведенні цервікальної біопсії під час вагітності існує підвищений ризик кровотечі. Ендоцервікальний кюретаж протипоказаний до застосування у вагітних жінок.

Глава III. Лікування захворювань, збудником яких є ВПЛ, та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування пацієнтів, які живуть з ВІЛ, із ВПЛ-асоційованими неоплазіями або онкологічними захворюваннями здійснюється міждисциплінарною командою лікарів із залученням лікарів-онкологів, лікарів-акушерів-гінекологів та лікарів-інфекціоністів. Стратегію лікування визначають згідно галузевих стандартів медичної допомоги, затверджених МОЗ щодо відповідних онкологічних захворювань.

2. Обґрунтування

Лікування генітальних кондилом та кондилом ротової порожнини призначають з урахуванням тяжкості захворювання і поширеності уражень.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією можливе виникнення більшої кількості кондилом, більших за розміром, отримання гіршої відповіді на лікування генітальних кондилом, ніж в імунокомпетентних пацієнтів, а також частіше виникнення рецидивів після лікування. При неускладнених зовнішніх кондиломах із досяжною для пацієнта локалізацією використовують місцеві методи лікування. При складних або мультифокальних ураженнях з локалізацією у місцях, недосяжних для пацієнта, рекомендовано проведення

кріотерапії, хімічної деструкції або хірургічної ексцизії. За наявності стійких або рецидивних уражень у людей, які живуть з ВІЛ, може знадобитись використання декількох методів лікування.

За наявності ВПЛ-асоційованих захворювань порожнини рота, анальної або генітальної локалізації не слід відкладати початок АРТ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) надання рекомендації пацієнтам щодо дотримання призначеного режиму АРТ;

Лікування генітальних кондилом та кондилом ротової порожнини

2) при неускладнених зовнішніх кондиломах із досяжною для пацієнта локалізацією використовують місцеві методи лікування, а саме – оброблення уражень іміквімодом;

3) при складних або мультифокальних ураженнях з локалізацією у місцях, недосяжних для пацієнта, або за вибором пацієнта чи рекомендацією лікаря можна застосовувати наступні методи лікування:

кріотерапію;

хімічну деструкцію трихлороцтовою кислотою, біхлороцтовою кислотою;

за наявності зовнішніх або анальних кондилом можливе застосування хірургічної ексцизії або лазерної хірургії;

Лікування CIN та раку шийки матки

4) при лікуванні CIN та раку шийки матки необхідно дотримуватись рекомендацій Стандарту медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 червня 2024 року № 1057;

Лікування неоплазій вульви, вагіни, раку зовнішніх статевих органів та вагінального раку

5) ведення пацієнтів з неоплазіями вульви/вагіни низького ступеня тяжкості (VIN/VAIN 1-го ступеня) подібне до лікування вульвовагінальних кондилом;

6) враховуючи результати медичного огляду пацієнтки та розміри ураження, метод лікування визначають індивідуально;

7) для лікування VAIN призначають місцеву обробку фторурацилом, лазерну вапоризацію з використанням вуглекислотного лазера, ексцизію із застосуванням електропетлі або скальпеля;

Лікування AIN, анального раку та ВПЛ-асоційованих захворювань іншої локалізації, зокрема уражень пеніса і ротової порожнини

8) терапію призначають згідно відповідних галузевих стандартів медичної допомоги, затверджених МОЗ;

9) рекомендовано проведення моніторингу відповіді пацієнта на терапію з відстеженням побічних реакцій за допомогою фізичного огляду під час лікування генітальних кондилом та після його завершення для виявлення

ознак токсичного впливу, персистенції або виникнення рецидиву, тобто явищ, які часто спостерігають при використанні усіх методів лікування;

10) оскільки у пацієнок з позитивним ВІЛ-статусом рецидиви CIN та раку шийки матки після стандартної терапії виникають частіше, після завершення лікування необхідно проводити періодичний цитологічний скринінг і кольпоскопічні дослідження відповідно до Стандарту медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнок з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 червня 2024 року № 1057;

11) при застосуванні методів абляції та ексцизії для лікування CIN можливе виникнення низки побічних реакцій (біль і дискомфорт, кровотеча при втручанні або після нього, інфікування й цервікальний стеноз); при появі побічних реакцій вибір методу лікування слід коригувати індивідуально;

12) при застосуванні кожного з наведених вище методів лікування AIN існує ризик виникнення побічних реакцій, переважно із болем, кровотечею, утворенням виразок та, зрідка, із розвитком абсцесу, тріщин або фістул; при появі побічних реакцій вибір методу лікування слід коригувати індивідуально;

Особливі рекомендації під час вагітності

13) лікування вагітних жінок з ВІЛ за наявності ASC-US проводять з використанням таких саме методів, як і для невагітних жінок, за винятком відтермінування кольпоскопії та проведення її через 6 тижнів після пологів. За відсутності інвазивного захворювання лікування CIN під час вагітності не рекомендоване;

14) вагітних жінок з підозрою на рак шийки матки необхідно направити до лікаря-гінеколога-онколога для встановлення остаточного діагнозу, призначення лікування та розроблення плану пологів. Для жінок з інвазивним раком шийки матки вагінальні пологи не рекомендовані. Жінкам із CIN за відсутності підозри щодо інвазивного захворювання рекомендовано проведення повторного обстеження із спільним тестуванням і кольпоскопією через 6 тижнів після пологів. Для жінок із CIN припустимі вагінальні пологи.

Розділ 14. Профілактика, діагностика і лікування вірусного гепатиту В

Глава І. Профілактика інфекції вірусного гепатиту В у людей, які живуть з ВІЛ, та серед осіб з ключових і уразливих щодо інфікування ВІЛ груп

1. Положення стандарту медичної допомоги

Щеплення проти ВГВ є ефективним способом профілактики та попередження наслідків інфікування. Слід забезпечити доступність щеплення проти ВГВ із максимальним охопленням вакцинацією людей, які живуть з ВІЛ, та осіб з ключових і уразливих щодо інфікування ВІЛ груп. Профілактичне щеплення проти ВГВ проводять відповідно до Календаря профілактичних щеплень, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897.

2. Обґрунтування

ВГВ є найпоширенішою глобальною причиною хронічного захворювання печінки. Шляхи передачі відрізняються залежно від географічного розташування, причому у регіонах зі значним рівнем поширеності ВГВ передача інфекції здебільшого відбувається у перинатальному періоді та у ранньому дитинстві. Значна частка випадків передачі інфекції припадає на статеві контакти та вживання психоактивних речовин ін'єкційним шляхом. Хоча загальні шляхи передачі ВГВ подібні до шляхів передачі ВІЛ, ВГВ має вищі показники контагіозності. Люди, які живуть з ВІЛ, мають підвищений ризик розвитку хронічної інфекції ВГВ.

В межах первинної профілактики ВГВ передбачається інформування пацієнтів щодо шляхів передачі інфекції та дотримання профілактичних заходів: уникнення контакту з біологічними рідинами (кров, сперма, міжтканинна рідина), використання бар'єрних контрацептивів, одноразових та індивідуальних засобів гігієни, а також стерильного багаторазового інструментарію.

Дієвим заходом з доведеною ефективністю профілактики інфекції ВГВ у людей, які живуть з ВІЛ, та осіб з ключових і уразливих щодо інфікування ВІЛ груп є профілактичне щеплення проти ВГВ, доступність якого із максимальним охопленням тих, хто його потребує, призводить до зниження рівня захворюваності й поширеності інфекції, зменшення негативних наслідків ВГВ у популяції. Оскільки ВГД розвивається тільки у пацієнтів з ВГВ, вакцинація проти ВГВ попереджує і ризик інфікування ВГД.

Пацієнтам, які мали контакт з особами із позитивним до HBsAg статусом або мали інші види експозиції, рекомендовано призначення постконтактної імунопрофілактики, що зменшує ризик інфікування.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) під час консультування пацієнтів слід зазначити ризик трансмісії статевим шляхом при незахищених сексуальних контактах, а також ризик інфікування, пов'язаний із повторним використанням шприців та голок, татуюванням і пірсингом. Пацієнтам з ВІЛ слід надавати інформацію щодо ризиків передачі ВГВ, рекомендувати уникати ситуацій, пов'язаних із зараженням;

2) усім людям, які живуть з ВІЛ і мають ризик інфікування ВГВ, слід отримати щеплення проти ВГВ однією з доступних вакцин або комбінованою вакциною проти ВГА і ВГВ;

3) показання до вакцинації проти ВГВ:

відсутність захворювання на хронічний ВГВ та відсутність імунітету до ВГВ (вміст антитіл до поверхневого антигену гепатиту В (далі – анти-НВs) <10 МО/мл);

наявність ізольованих антитіл до ядерного антигену гепатиту В (далі – анти-НВс). Рекомендовано застосування однієї стандартної дози вакцини проти ВГВ 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 ВГВ з подальшим тестуванням на анти-НВs. Якщо кількісне визначення титру анти-НВs недоступне, рекомендовано проведення повної турової вакцинації проти ВГВ з подальшим якісним тестуванням на анти-НВs;

хоча відповідь на вакцину є кращою у пацієнтів з кількістю клітин CD4 >350 клітин/мкл, не слід відкладати щеплення у пацієнтів з нижчим показником кількості клітин CD4, оскільки деякі люди з показником кількості клітин CD4 <350 клітин/мкл мають відповідь на вакцинацію;

4) необхідно рекомендувати всім членам сім'ї і статевим партнерам людей з інфекцією ВГВ пройти тестування, а всі контактні особи мають отримати щеплення проти ВГВ незалежно від ВІЛ-статусу;

5) в усіх людей, які живуть з ВІЛ, рекомендовано проведення скринінгу на інфекцію ВГВ із визначенням НВsAg, анти-НВs та анти-НВс;

6) всім пацієнтам з негативним результатом тестування на сумарні антитіла до ВГА і наявністю хронічного захворювання печінки, а також чоловікам, які мають сексуальні стосунки з чоловіками та ЛВНІ, рекомендовано проведення вакцинації проти ВГА.

Відповідь на вакцинацію проти ВГА 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 рівня >200 клітин/мкл.

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 ВГА;

7) пацієнтам з ВІЛ-інфекцією рекомендовано дотримуватись призначених схем антиретровірусної терапії (далі – АРТ);

8) пацієнтам з інфекцією ВГВ рекомендовано пройти тестування на наявність супутньої інфекції вірусного гепатиту С (далі – ВГС) та отримати стандартне лікування ВГС, оскільки коінфекція ВГВ/ВГС та ВІЛ/ВГВ/ВГС асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання;

9) пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ слід поінформувати щодо методів запобігання пошкодженню печінки, а саме – відмови від вживання алкоголю (оскільки алкоголь прискорює прогресування захворювання печінки).

Бажані:

10) пацієнти з цирозом печінки мають проходити регулярний скринінг на ГЦК за допомогою визначення сироваткового альфа-фетопротейну додатково до УЗД органів черевної порожнини з інтервалом у 6 місяців.

Глава II. Діагностика інфекції ВГВ у людей, які живуть з ВІЛ, та серед осіб з ключових і уразливих щодо інфікування ВІЛ груп

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика ВГВ (інфекції ВГВ) у пацієнтів, які живуть з ВІЛ, та серед осіб з ключових і уразливих щодо інфікування ВІЛ груп ґрунтується на даних лабораторних досліджень й оцінюванні симптомів за наявності клінічних проявів.

Визначення приналежності до ключових та уразливих щодо інфікування ВІЛ груп слід здійснювати відповідно до галузевого стандарту медичної допомоги щодо діагностики та лікування ВІЛ-інфекції.

Люди, які живуть з ВІЛ, мають нижчу ймовірність елімінації ВГВ після завершення гострої фази інфекції. Хронічна інфекція ВГВ у більшості випадків має безсимптомний перебіг або супроводжується неспецифічними симптоми, як-от втомлюваність. Хронічна ВГВ-інфекція визначається як персистентна наявність HBsAg, виявленого за результатами двох досліджень, проведених принаймні із 6-місячним інтервалом.

При недоступності вакцинації проти ВГВ тестування у людей, які живуть з ВІЛ, із негативним HBsAg-статусом слід проводити щорічно, а в осіб з ключових груп – один раз на 6 місяців (відповідно до спеціальних додаткових вимог для ЛВНІ та осіб, які вживають психоактивні речовини, згідно галузевого стандарту медичної допомоги щодо діагностики та лікування ВІЛ-інфекції), залежно від наявності ризикованої поведінки, ризикованого щодо інфікування ВГВ контакту або наявності/появи клінічних проявів.

Пацієнтам з позитивним результатом тестування на HBsAg необхідно надати доступ до подальшого обстеження, що включає збір скарг та визначення повного анамнезу захворювань і уражень печінки, фізикальний огляд із виявленням клінічних симптомів цирозу печінки; під час першого візиту слід провести подальше тестування на ВГВ: HBeAg/ анти-HBe та ДНК ВГВ (у МО/л); слід провести тестування на загальні антитіла до ВГД, сумарні антитіла до ВГА, сумарні антитіла до ВГС; також слід провести інші лабораторні й інструментальні дослідження відповідно до галузевого стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 січня

2025 року № 165 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дітей», «Вірусний гепатит В у дорослих».

При діагностиці та моніторингу перебігу коінфекції ВІЛ/ВГВ слід зосередити увагу на обох інфекціях.

2. Обґрунтування

Через значну поширеність ВГВ серед ЛЖВ, та осіб з ключових груп, враховуючи шляхи передачі, прискорене прогресування і несприятливі наслідки при коінфекції з ВІЛ, необхідним є проведення тестування на хронічну інфекцію ВГВ в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та осіб з ключових груп. При початковому тестуванні використовують серологічні методи для виявлення HBsAg, сумарних анти-HBc та анти-HBs із застосуванням швидких діагностичних тестів або лабораторних імунологічних досліджень.

Інкубаційний період гострої фази ВГВ 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. При гострій інфекції HBsAg можна виявити через 4 тижні (діапазон: 1–9 тижнів) після контакту/інфікування, а анти-HBc IgM зазвичай виявляють при появі симптомів. Майже у 70% інфікованих гостра фаза інфекції ВГВ має безсимптомний перебіг.

ВГВ є найпоширенішою глобальною причиною хронічного захворювання печінки. Хронічна ВГВ-інфекція визначається як персистентна наявність HBsAg, виявленого за результатами двох досліджень, проведених принаймні із 6-місячним інтервалом.

Пацієнтам із хронічною ВГВ-інфекцією слід проводити подальше обстеження для виявлення HBeAg, анти-HBe та ДНК ВГВ. Активний хронічний гепатит з позитивним або негативним HBeAg-статусом відрізняється від неактивної форми захворювання наявністю ДНК ВГВ в сироватці крові у поєднанні із стійким або коливним підвищенням рівня АЛТ. Серед людей з моноінфекцією ВГВ пригнічення ДНК ВГВ, втрата HBeAg та сероконверсія до анти-HBe-статусу, втрата HBsAg і набуття анти-HBs-статусу асоціюються з неактивного фазою гепатиту зі зниженням частоти розвитку цирозу печінки, ГЦК та покращенням показників виживаності. Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ зазвичай мають більшу ймовірність виявлення HBeAg, нижчі показники сероконверсії до анти-HBe та підвищений ризик розвитку ГЦК, захворювань печінки і смертельного наслідку, ніж люди з моноінфекцією ВГВ. У людей з хронічним ВГВ у неактивній фазі зберігається ризик реактивації ВГВ-інфекції та розвитку ГЦК, але цей ризик нижчий, ніж в осіб з активною реплікацією ВГВ. Стійкі відхилення показників АЛТ у сироватці крові нижче референтних значень можуть бути пов'язані зі значним фіброзом/цирозом печінки, хоча при цирозі печінки також можуть спостерігати показники АЛТ у межах норми.

У 15–40% людей з хронічною інфекцією ВГВ розвивається цироз печінки, ГЦК або печінкова недостатність, а до 25% осіб передчасно помирають через ускладнення хронічної інфекції ВГВ.

Важливим є виявлення у пацієнта фіброзу печінки. Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ мають підвищений ризик розвитку ГЦК, тому може бути доцільним проведення скринінгу на ГЦК в осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ віком старше 40 років за допомогою УЗД органів черевної порожнини та визначення сироваткового альфа-фетопротейну.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) проведення фізикального огляду пацієнта та визначення анамнезу захворювання для виявлення можливих симптомів: біль у правому верхньому квадранті живота, нудота, блювання, лихоманка і артралгії з жовтяницею або без неї.

2) проведення скринінгу на хронічну інфекцію ВГВ в усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

3) при початковому тестуванні у людей, які живуть з ВІЛ, проводять серологічні дослідження на HBsAg, сумарні анти-HBc та анти-HBs з використанням швидких діагностичних тестів або лабораторних імунологічних досліджень. За результатами визначення анти-HBs у пацієнтів з негативним HBsAg-статусом приймають рішення щодо вакцинації проти ВГВ.

Тестування на HBsAg слід провести протягом перших трьох місяців від початку медикаментозної пероральної доконтактної профілактики ВІЛ та під час початкового візиту для отримання медикаментозної ін'єкційної доконтактної профілактики ВІЛ із застосуванням САВ-ЛА; далі – щорічно або частіше, залежно від ризикованої поведінки, ризикованого щодо інфікування ВГВ контакту або наявності/появи клінічних проявів.

На початку постконтактної профілактики для осіб, які зазнали контакту з потенційним ризиком інфікування ВІЛ, зокрема для осіб, які постраждали через сексуальне насильство, разом із тестуванням на ВІЛ слід також провести тестування на HBsAg;

4) діагноз «хронічна ВГВ-інфекція» визначається як персистентна наявність HBsAg, виявленого за результатами двох досліджень, проведених принаймні із 6-місячним інтервалом;

5) пацієнтам з позитивним результатом тестування на HBsAg та/або анти-HBc під час першого наступного візиту слід провести подальше тестування на ВГВ (HBeAg/анти-HBe і ДНК ВГВ, у МО/л), а також:

- тестування на загальні антитіла до ВГД; пацієнтам з антитілами до ВГД слід провести тестування на РНК ВГД;
- тестування на сумарні антитіла до ВГС;
- тестування на сумарні антитіла до ВГА;

визначити та провести оцінювання функціональних печінкових проб: АЛТ, АСТ, альбумін, загальний білок, білірубін загальний і його фракції, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза;

загальний аналіз крові;

визначити рівень креатиніну в сироватці крові та провести розрахунок кліренсу креатиніну (далі – CrCl) за формулою Cocrift-Gault або за версією MDRD;

провести початкове оцінювання фіброзу печінки з використанням неінвазивних методів: визначити індекс співвідношення АСТ і тромбоцитів (індекс APRI) та/або індекс фіброзу-4 (індекс FIB-4) та/або провести еластометрію печінки (FibroScan);

визначити міжнародне нормалізоване відношення;

зібрати скарги та визначити повний анамнез щодо захворювань і уражень печінки, провести фізикальний огляд з виявленням клінічних симптомів цирозу печінки;

при підозрі на цироз печінки слід провести УЗД органів черевної порожнини;

за наявності цирозу печінки слід проводити УЗД органів черевної порожнини та визначення сироваткового альфа-фетопротейну кожні 6 місяців;

за наявності цирозу печінки слід провести оцінювання стану вен стравоходу методом езофагогастродуоденоскопії і надалі проводити таке дослідження кожні 6 місяців, якщо попередньо було виявлено розширення вен стравоходу.

Бажані:

б) в осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ віком старше 40 років слід проводити скринінг на ГЦК за допомогою УЗД органів черевної порожнини і дослідження для визначення сироваткового альфа-фетопротейну кожні 6 місяців.

Глава III. Лікування інфекції ВГВ та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

Людям з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, як і всім людям, які живуть з ВІЛ, згідно галузевого стандарту медичної допомоги щодо діагностики та лікування ВІЛ-інфекції, слід швидше після виявлення ВІЛ розпочати АРТ незалежно від кількості клітин CD4 та/або клінічної стадії ВІЛ-інфекції із застосуванням режиму, якому слід надавати перевагу в лікуванні більшості пацієнтів з ВІЛ (включаючи вагітних жінок), а саме – TDF+3TC(FTC)+DTG, та продовжувати безперервну АРТ протягом життя. Основа з НІЗТ для АРТ, що складається з комбінації TDF/3TC або TDF/FTC, є оптимальною для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ через забезпечення подвійної дії проти ВІЛ та ВГВ. Таким чином, рекомендована НІЗТ-основа схеми АРТ є оптимальною для осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, а також для осіб з ключових груп із моноінфекцією ВГВ. Для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ не рекомендовано призначення схеми АРТ,

що складається з двох лікарських засобів – DTG+3ТС(FTC), через ризик недостатньої активності проти ВГВ та селекції мутацій резистентності ВГВ.

Щодо клінічних аспектів коінфекції ВІЛ/ВГС у вагітних жінок, то клініцистам слід дотримуватись рекомендацій, що наведені у стандарті медичної допомоги «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 квітня 2022 року № 692, і переконатися в актуальності зазначених вище рекомендацій щодо АРТ для жінок з ВІЛ-інфекцією репродуктивного віку та вагітних жінок.

Якщо у пацієнта рівень розрахункового CrCl нижче за 60 мл/хв або виявлено остеопороз, рекомендованою НІЗТ-основною для АРТ є комбінація TAF+FTC або 3ТС.

При обґрунтованій зміні схеми АРТ дуже важливо продовжувати застосування комбінації антиретровірусних лікарських засобів, активних проти ВГВ.

У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ ентекавір через їх часткову активність проти ВІЛ та ризик розвитку антиретровірусної резистентності застосовують виключно у випадках неможливості застосування тенофовіру (TDF або TAF), ентекавір можна додавати до ефективної схеми комбінованої АРТ, що забезпечує повну вірусну супресію ВІЛ.

Пегінтерферон-альфа не рекомендований до застосування у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ.

2. Обґрунтування

Оскільки обидва тенофовіри (TDF або TAF) і обидва аналоги цитидину (FTC або 3ТС) мають активність проти ВГВ та ВІЛ, призначення комбінованих схем із вмістом тенофовіру й аналогу цитидину також рекомендовано для людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ в якості НІЗТ-основи схеми АРТ.

TDF і TAF активні проти штамів ВГВ дикого типу та штамів ВГВ, резистентних до 3ТС. Результати досліджень серед людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ (більшість з яких мали 3ТС-резистентний ВГВ) свідчать про зниження рівня ДНК ВГВ в середньому на 4 log₁₀. TDF і TAF мають високий генетичний бар'єр до розвитку мутацій резистентності ВГВ.

Рішення про застосування TAF/FTC порівняно до TDF/FTC ґрунтується на показнику CrCl, оцінюванні ризику нефротоксичності та ризику прискорення втрати мінеральної щільності кісткової тканини. У пацієнтів з показником CrCl ≥ 60 мл/хв можна застосувати TDF/FTC. У пацієнтів з показником CrCl у межах 30–59 мл/хв перевагу слід надавати схемі, до складу якої входить TAF/FTC. Схвалені на сьогодні схеми лікування ВІЛ, що містять TAF/FTC, не рекомендовані для використання у людей з показником CrCl < 30 мл/хв, які не перебувають на гемодіалізі. Таким пацієнтам рекомендовано призначення ентекавіру з урахуванням показника рШКФ на фоні ефективної схеми комбінованої АРТ, що забезпечує повну вірусну супресію ВІЛ.

Якщо відновлення функції нирок є мало ймовірним, можна також скоригувати дозування TDF із врахуванням рШКФ. При коригуванні дозування TDF із врахуванням показника рШКФ необхідно ретельно контролювати рівень CrCl.

Слід уникати тривалого застосування ЗТС або FTC як єдиного активного лікарського засобу проти ВГВ через високу швидкість селекції мутацій резистентності ВГВ.

Лікування людей з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які мають термінальну стадію захворювання печінки, слід проводити так само, як і лікування осіб з моноінфекцією ВГВ при термінальній стадії захворювання печінки, відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) пацієнтам з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, як і всім людям, які живуть з ВІЛ, слід якнайшвидше після виявлення ВІЛ розпочинати АРТ незалежно від кількості клітин CD4 та/або клінічної стадії ВІЛ-інфекції;

2) пацієнтам з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, як і всім людям, які живуть з ВІЛ, слід розпочинати АРТ за схемою, якій слід надавати перевагу при лікуванні більшості пацієнтів з ВІЛ (включаючи вагітних жінок), а саме – TDF+ЗТС(FTC)+DTG, та продовжувати безперервну АРТ протягом життя;

3) рекомендована схема при CrCl $\geq$ 60 мл/хв:

схема АРТ має включати два лікарських засобів, активні проти ВГВ; перевагу слід надавати TDF в дозі 300 мг + (FTC в дозі 200 мг чи ЗТС в дозі 300 мг) або TAF в дозі 10 чи 25 мг + FTC в дозі 200 мг, перорально (далі – п/о), один раз на добу;

4) рекомендована схема при CrCl 30–59 мл/хв:

схема АРТ має включати два лікарських засобів, активні проти ВГВ, бажано TAF в дозі 10 чи 25 мг + FTC в дозі 200 мг, п/о, один раз на добу;

5) рекомендовані схеми при CrCl<30 мл/хв (без гемодіалізу):

ентекавір для п/о застосування (замість TDF або TAF); *або*

АРТ з нирково-коригованою дозою TDF і FTC можна застосовувати, коли відновлення функції нирок мало ймовірне;

6) рекомендована схема (проводиться гемодіаліз):

можна використовувати TDF або TAF + FTC або ЗТС;

7) 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;

8) оскільки під час лікування ВГС противірусними лікарськими засобами прямої дії за відсутності терапії ВГВ 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;

9) при зміні схеми АРТ дуже важливо продовжувати застосування лікарських засобів, активних проти ВГВ;

10) якщо терапію ВГВ необхідно припинити, слід контролювати рівень трансаміназ у сироватці крові кожні 6 тижнів протягом трьох місяців, а далі – кожні 3–6 місяців;

11) якщо після припинення терапії ВГВ виникає загострення захворювання печінки, терапію ВГВ слід поновити, оскільки вона потенційно може врятувати життя;

12) при проведенні імуносупресивної терапії може відбутися реактивація ВГВ. Для людей з позитивним результатом тестування на HBsAg слід призначити лікування ВГВ-інфекції. Люди з ізольованими анти-HBc можуть перебувати під наглядом або отримувати профілактику для попередження реактивації залежно від ступеня імуносупресії та наявності визначуваної ДНК ВГВ;

13) особливі рекомендації під час вагітності:

ТАФ або TDF, які застосовують у поєднанні з ЗТС або FTC, є кращою подвійною НІЗТ-основою для вагітних жінок з хронічною ВГВ-інфекцією;

особі з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, яка завагітніла під час пригнічення вірусу на схемі АРТ, що включає ТАФ, можна запропонувати вибір: продовжити прийом ТАФ або перейти з ТАФ на TDF;

ЗТС добре переноситься вагітними жінками і є рекомендованим НІЗТ для використання під час вагітності;

FTC є рекомендованим НІЗТ і зазвичай використовується під час вагітності;

немовлята, народжені жінками з позитивним HBsAg-статусом, мають отримати IgG проти ВГВ і вакцину проти ВГВ (перша з трьох доз) протягом 12 годин після пологів. Другу і третю дози вакцини слід вводити у віці 1 і 6 місяців відповідно.

Розділ 15. Профілактика, діагностика і лікування вірусного гепатиту С

Глава І. Профілактика інфекції вірусного гепатиту С (далі – ВГС)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Вакцини або рекомендованої постконтактної профілактики для запобігання інфікуванню ВГС не існує.

Після гострої інфекції ВГС розвиток хронічної інфекції можна попередити завдяки призначенню протівірусного лікування протягом перших 6–12 місяців після інфікування; високі показники кліренсу вірусу спостерігали при лікуванні під час гострої фази інфекції ВГС.

2. Обґрунтування

ВГС – це оболонковий одноланцюговий РНК-вірус родини *Flaviviridae* із сімома генотипами та 84 підтипами, з яких найпоширенішими у світі є генотипи 1 і 3. Це одна з найпоширеніших інфекцій, що передається

парентеральним шляхом, і є провідною причиною захворювань печінки та пов'язаної з ними смертності, особливо серед людей, які живуть з ВІЛ. Найбільший ризик інфікування ВГС виникає при спільному використанні ін'єкційного обладнання або особистих речей, які контактували з біологічними рідинами інфікованої особи.

Заходи раннього виявлення, зокрема доступ до діагностики та лікування, відіграють важливу роль у попередженні нових випадків інфікування ВГС серед людей, які живуть з ВІЛ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) впровадження профілактичних заходів для ЛВНІ:
 - програми зі зменшення шкоди з терапією агоністами опіоїдів;
 - програми обміну шприців для уникнення повторного або спільного використання шприців, голок, води, вати та інших засобів для приготування психоактивних речовин;
- 2) пацієнтів слід консультувати щодо ризику інфікування ВГС статевим шляхом;
- 3) 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 ВГС;
- 4) пацієнти з інфекцією ВГС мають пройти тестування на наявність коінфекції ВГВ, оскільки коінфекція з ВГВ асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання. За відсутності імунітету до інфекції ВГВ пацієнту слід рекомендувати щеплення проти ВГВ;
- 5) оскільки гостра інфекція ВГА має більшу ймовірність бути фульмінантною в осіб з інфекцією ВГС, ці пацієнти мають пройти скринінг на наявність імунітету (IgG або сумарні антитіла до ВГА) та, за відсутності імунітету, – отримати щеплення проти ВГА;
- 6) необхідно консультувати пацієнтів щодо методів запобігання ушкодженню печінки шляхом відмови від вживання алкоголю (оскільки алкоголь прискорює прогресування захворювання печінки), обмеження застосування потенційно гепатотоксичних лікарських засобів;
- 7) пацієнти з коінфекцією ВІЛ/ВГС із цирозом печінки мають ризик виникнення загрозливих для життя ускладнень; їх слід направити на консультацію до лікаря-гастроентеролога;
- 8) пацієнти з цирозом печінки мають проходити регулярний скринінг на ГЦК; рекомендовано проводити ультразвукове дослідження з інтервалом у 6 місяців;
- 9) необхідно поінформувати пацієнтів, що ефективне лікування ВІЛ-інфекції асоціюється зі зниженням ризику прогресування захворювання печінки у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, тому важливим є дотримання режиму АРТ.

Глава II. Діагностика інфекції ВГС у людей, які живуть з ВІЛ, та серед осіб з ключових і уразливих щодо інфікування ВІЛ груп

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика інфекції ВГС у пацієнтів з ВІЛ та серед осіб з ключових і уразливих щодо інфікування ВІЛ груп ґрунтується на даних лабораторних досліджень.

Проведення ранньої діагностики інфекції ВГС у людей з ВІЛ та осіб з ключових груп для швидшого призначення етіотропного стандартного пангенотипного високоефективного лікування проти ВГС із застосуванням ПППД сприяє зниженню ризику виникнення несприятливих наслідків і запобіганню передачі інфекції ВГС іншим людям (лікування з метою профілактики).

2. Обґрунтування

Враховуючи спільні шляхи передачі ВІЛ та ВГС, ймовірність інфікування ВГС серед ЛЖВ, за даними метааналізу результатів досліджень, є у 6 разів вищою порівняно до показників інфікування ВГС у популяції неінфікованих ВІЛ людей.

Гостра інфекція ВГС зазвичай супроводжується незначною кількістю симптомів або має безсимптомний перебіг. Менше ніж у 20% пацієнтів з гострою інфекцією ВГС спостерігають наявність характерних симптомів, зокрема субфебрильну температуру тіла, помірний біль у правому підребер'ї, нудоту, блювання, анорексію, потемніння сечі та жовтяницю. Розпізнавання гострої інфекції ВГС у пацієнтів із вперше виявленим підвищенням рівня печінкових ферментів є клінічно важливим; ранній початок лікування може знизити ризик несприятливих наслідків та запобігти передачі ВГС іншим людям (лікування з метою профілактики). Хронічна інфекція ВГС також зазвичай супроводжується незначною кількістю симптомів або має безсимптомний перебіг до періоду прогресування захворювання до пізніх стадій із цирозом печінки та загрозливими для життя наслідками – термінальною стадією печінкової недостатності та ГЦК. Раптове підвищення рівня АЛТ або АСТ у сироватці крові може бути єдиною клінічною та лабораторною ознакою наявності гострої або активної хронічної інфекції ВГС.

Наявність коінфекції з ВІЛ суттєво погіршує перебіг хронічної ВГС-інфекції. У таких пацієнтів спостерігають значне прискорення розвитку фіброзу печінки з переходом до цирозу, особливо в осіб з вираженим імунodefіцитом ($CD4 < 200$ клітин/мкл). Навіть за умови досягнення вірусної супресії ВІЛ внаслідок ефективної АРТ у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС ризик прогресування захворювання до термінальної стадії печінкової недостатності та ГЦК є вищим порівняно до осіб, інфікованих лише ВГС.

Окрім захворювань печінки, інфекція ВГС може бути асоційована із симптоматичними васкулітами через розвиток кріоглобулінемії (переважно з ураженням шкіри та/або суглобів), захворюваннями нирок

(мембранопроліферативний гломерулонефрит) та пізньою шкірною порфірією.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) проведення фізикального огляду пацієнта і збір анамнезу для виявлення можливих характерних симптомів гострої інфекції:

субфебрильна температура тіла;
помірний біль у правому підребер'ї;
нудота, блювання;
анорексія;
потемніння сечі та жовтяниця;

2) проведення лабораторного дослідження для визначення показників АЛТ і АСТ: спонтанне підвищення рівня АЛТ або АСТ у сироватці крові може бути єдиною лабораторною ознакою наявності гострої та хронічної інфекції;

3) при взятті під медичний нагляд у зв'язку з ВІЛ-інфекцією всі пацієнти мають пройти плановий скринінг на ВГС.

Скринінг на ВГС слід проводити протягом перших трьох місяців від початку медикаментозної пероральної доконтактної профілактики ВІЛ та під час початкового візиту для отримання медикаментозної ін'єкційної доконтактної профілактики ВІЛ із застосуванням САВ-ЛА; далі – щорічно або частіше, залежно від ризикованої поведінки, ризикованого щодо інфікування ВГС контакту або наявності/появи клінічних проявів, зокрема із підвищенням рівня АЛТ.

На початку постконтактної профілактики для осіб, які зазнали контакту з потенційним ризиком інфікування ВІЛ, зокрема для осіб, які постраждали через сексуальне насильство, разом із тестуванням на ВІЛ слід також провести тестування на ВГС;

4) початкове тестування на ВГС слід проводити за допомогою імуноферментного аналізу, затвердженого для виявлення антитіл до ВГС у зразках крові;

5) для осіб з ключових груп із серонегативним статусом до ВГС, зокрема ЧСЧ, або ЛВНІ, тестування на антитіла до ВГС за допомогою імуноферментного аналізу рекомендовано проводити щорічно або частіше, відповідно до клінічних проявів, ризикованої поведінки чи наявності контакту;

6) серологічне тестування на ВГС рекомендовано проводити у ЧСЧ, трансгендерних жінок і ЛВНІ при взятті під медичний нагляд з подальшим тестуванням кожні 12 місяців;

7) тестування нуклеїнової кислоти на РНК ВГС рекомендовано проводити при підозрі на гостру інфекцію, у випадках з відомою попередньою інфекцією, яка минула спонтанно (спонтанний кліренс), або після проведеного лікування;

8) при аналізуванні результатів тестування на антитіла до ВГС слід враховувати, що у людей, які живуть з ВІЛ, у рідкісних випадках можливим є отримання хибнонегативних результатів, проте такі результати частіше

спостерігають у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією (кількість клітин CD4<200 клітин/мкл);

9) проведення оцінювання стану пацієнта перед призначенням лікування за спрощеним підходом:

креатинін, функціональні печінкові проби (АЛТ, АСТ, альбумін, загальний білок, білірубін загальний та його фракції, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза) і загальний аналіз крові; РНК ВГС;

поверхневий антиген ВГВ;

початкове визначення стадії фіброзу печінки за допомогою FIB-4 (калькулятор FIB-4);

огляд лікарських засобів та визначення ризику виникнення взаємодії;

за наявності цирозу печінки необхідним є визначення генотипу ВГС;

10) пацієнти з позитивним результатом тестування на антитіла до ВГС мають пройти додаткове діагностичне дослідження за допомогою чутливого кількісного аналізу для визначення рівня РНК ВГС у плазмі крові та підтвердження наявності поточної інфекції. Для спрощення діагностики бажано проводити визначення РНК ВГС автоматично з використанням зразків сироватки крові, що залишилися після тестування на антитіла до ВГС;

11) за наявності факторів ризику або підвищеного рівня АЛТ необхідно провести тестування на РНК ВГС;

12) пацієнтам 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. Рекомендованим є використання неінвазивних ультразвукових методів (наприклад, еластографії зсувних хвиль чи віброконтрольованої транзиторної еластографії) або методів візуалізації (наприклад, магнітно-резонансної еластографії).

Глава III. Лікування інфекції ВГС та моніторинг результатів терапії

1. Положення стандарту медичної допомоги

До складу стандартизованих схем противірусної терапії прямої дії для лікування ВГС-інфекції входить один з двох пангенотипних, високоефективних і добре переносимих режимів противірусного лікування, що є найкращим варіантом терапії ВГС-інфекції майже для всіх людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС. Цілі терапії, схеми лікування та параметри моніторингу для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС подібні до рекомендованих для пацієнтів з моноінфекцією ВГС.

Всіх пацієнтів з коінфекцією ВІЛ віднесено до категорії першочергового лікування інфекції ВГС з огляду на ризики швидкого розвитку захворювання печінки.

2. Обґрунтування

Доступність високоефективних схем лікування інфекції ВГС з використанням комбінацій ПППД, які застосовують перорально, сприяла

впровадженню національних і глобальних ініціатив, спрямованих на загальну елімінацію ВГС із врахуванням потреб осіб з високим ризиком, зокрема з коінфекцією ВІЛ.

Впровадження спрощених підходів сприяє залученню до лікування ВГС лікарів загальної практики-сімейних лікарів 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 проведення мінімального базового тестування (без визначення генотипу), використання стандартизованих пангенотипних схем, відсутність тестування під час лікування та особистого спостереження, а також обмежений подальший моніторинг для підтвердження СВВ.

Лікування пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, яким не рекомендовано призначення терапії ВГС за спрощеним підходом, слід проводити у закладах охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги для таких пацієнтів.

Лікування пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС та цирозом печінки слід проводити відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я у закладах охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу із ретельним контролем переносимості лікарських засобів, побічних реакцій, як-от лактацидоз чи дисфункція нирок, профілактикою гепаторенального синдрому, кровотечі, енцефалопатії тощо.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) слід поінформувати пацієнтів з ВІЛ щодо важливості дотримання призначеного режиму АРТ;

2) перед початком лікування ВГС необхідно узгодити з пацієнтом план терапії та оцінити рівень його прихильності до лікування, проте не слід відмовлятися від лікування ВГС із застосуванням ПППД лише через підозру щодо недостатнього рівня прихильності до терапії ВІЛ або наявності нелікованої ВІЛ-інфекції;

3) людям з ВІЛ може бути рекомендовано проведення додаткового обстеження, якщо отриманий показник FIB-4 (1,45–3,25) не дозволяє визначити стадію фіброзу, особливо при підозрі на цироз печінки. Рекомендованим є використання неінвазивних ультразвукових методів;

4) спрощений підхід до лікування є доцільним, за винятком певних категорій людей, які живуть з ВІЛ, **яким не рекомендовано призначення спрощеного лікування ВГС через:**

наявність в анамнезі попереднього лікування ВГС (повторне інфікування після попереднього ефективного лікування не є винятком);

наявність декомпенсованого цирозу печінки;

отримання АРТ за схемою, до складу якої входить ефавіренц, невірапін або посилені інгібітори протеази ВІЛ-1;

наявність нелікованої хронічної інфекції ВГВ;
вагітність.

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ та ВГС, які відповідають цим критеріям виключення, мають отримати лікування ВГС відповідно до стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2025 року № 1178;

5) оцінювання стану пацієнта перед призначенням лікування за спрощеним підходом наведено у підпункті 9 пункту 3 розділу II;

6) рекомендовані схеми лікування для пацієнтів, які раніше не отримували лікування ВГС, без цирозу печінки (з будь-яким генотипом або без визначення генотипу ВГС до лікування), а також для терапії гострої інфекції ВГС:

комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів;
або

комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів;

7) рекомендації щодо лікування на основі визначення генотипів ВГС для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з компенсованим цирозом печінки:

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;
або

комбінація софосбувір/велпатасвір з фіксованим дозуванням (400 мг/100 мг), одна таблетка один раз на добу протягом 12 тижнів.

Альтернативна схема:

комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 12 тижнів.

Генотип 3

Рекомендована схема:

комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 8 тижнів.

Альтернативна схема:

комбінація глекапревір/пібрентасвір з фіксованим дозуванням (100 мг/40 мг), три таблетки один раз на добу протягом 12 тижнів;
або

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;

8) при призначенні лікування слід враховувати взаємодію антиретровірусних лікарських засобів та ПППД. У випадку, якщо пацієнт отримує АРТ за схемою із вмістом тенофовіру, а показник розрахункової

швидкості клубочкової фільтрації в нього становить <60 мл/хв, він потребує додаткового щомісячного моніторингу цього показника;

9) у вагітних жінок, зокрема з ВІЛ-інфекцією, слід проводити тестування на інфекцію ВГС для забезпечення належного лікування під час вагітності та після пологів, а також для забезпечення виявлення і моніторингу новонароджених, які належать до групи ризику щодо передачі інфекції;

10) для вагітних жінок важливим є проведення консультування щодо зменшення шкоди з прив'язкою до послуг із догляду та лікування ВГС;

11) визначення стадії захворювання печінки може бути відкладено до завершення вагітності та післяпологового періоду. Жінки з діагностованим цирозом печінки мають вищий ризик виникнення ускладнень під час вагітності, що становлять загрозу як для самої жінки, так і для її дитини. Застосування вакцин проти ВГА та ВГВ є безпечним під час вагітності, тому особи, які раніше не були вакциновані, мають отримати щеплення;

12) жінок репродуктивного віку та чоловіків, які отримують рибавірин, слід проконсультувати щодо тератогенних ризиків і необхідності постійного використання контрацептивів під час лікування та протягом 6 місяців після завершення терапії із застосуванням рибавіріну;

13) в межах спрощеного підходу до лікування інфекції ВГС поряд з використанням стандартизованих пангенотипних схем припустимою є відсутність лабораторного моніторингу, особистого спостереження під час терапії та обмежений подальший моніторинг;

14) слід обов'язково задокументувати досягнення СВВ (результат тестування на РНК ВГС нижче за межі кількісного визначення) принаймні через 12 тижнів після завершення терапії;

15) пацієнти без цирозу печінки, які досягли СВВ, не потребують постійного моніторингу захворювання печінки.

Розділ 16. Профілактика, діагностика і лікування прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії

Глава І. Профілактика ПМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Єдиним ефективним методом профілактики ПМЛ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією є запобігання виникненню ВІЛ-асоційованого імунодефіциту шляхом раннього виявлення ВІЛ та якнайшвидшого початку і безперервного продовження ефективної АРТ із максимальною вірусною супресією ВІЛ.

Методи запобігання інфікуванню JC-вірусом на час затвердження цього СМД невідомі.

2. Обґрунтування

JC-вірус поширений в усьому світі, антитіла до вірусу виявляють у 20–60% осіб 20-річного віку. Збереження/відновлення ефективного контролю імунної системи щодо JC-вірусу за відсутності специфічного

лікування на сьогодні є ключовою метою. Імунний контроль забезпечує запобігання активної реплікації JC-вірусу та/або проникненню вірусу до ЦНС.

ПМЛ – тяжке демієлінізуюче захворювання ЦНС, збудником якого є поліомавірус JC, зазвичай виникає при порушеннях клітинного імунітету, є СНІД-індикаторним захворюванням у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, рівень смертності, асоційованої з ПМЛ, серед пацієнтів з ВІЛ залишається високим.

Доступ до АРТ для всіх ЛЖВ є успішним заходом у зниженні рівня захворюваності на ПМЛ і покращенні показників виживаності серед людей, які живуть з ВІЛ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) пацієнту надано інформацію щодо життєво важливого дотримання призначеного режиму АРТ та необхідності періодичних обстежень для оцінювання її результатів.

Глава II. Діагностика ПМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика ПМЛ ґрунтується на комплексному оцінюванні клінічних симптомів та даних інструментальних досліджень, що наведено у додатку 10 до цього СМД.

Лабораторне підтвердження діагнозу не обов'язкове. Виконання спинномозкової пункції з дослідженням СМР є доцільним для проведення диференційної діагностики інших СНІД-індикаторних та супутніх захворювань, що мають або можуть мати перебіг із клінічною картиною вогнищового неврологічного дефіциту. В окремих сумнівних випадках для встановлення діагнозу необхідне проведення біопсії головного мозку. Проведення серологічних досліджень не є доцільним, враховуючи наявність антитіл до JC-вірусу в сироватці крові у переважної більшості населення. Зазвичай відбувається ураження головного мозку; ураження спинного мозку є рідкісним явищем. Методи діагностики ПМЛ у вагітних жінок такі самі, як і для загального населення.

2. Обґрунтування

Розвиток ПМЛ можливий при кількості клітин CD4 вище за 100–200 клітин/мкл.

ПМЛ призводить до підгострої і прогресуючої мультифокальної демієлінізації ЦНС та характеризується високим рівнем смертності – зазвичай між 3–6-м місяцями від появи клінічних проявів без призначення АРТ.

Через декілька тижнів або місяців після початку АРТ можливим є виникнення ПМЛ з клінічними ознаками і рентгенологічними характеристиками, що відрізняються від таких при класичній ПМЛ, зокрема може спостерігатися нетипове контрастне підсилення, перифокальний набряк та ознаки об'ємного утворення головного мозку, також можливим є прискорене клінічне прогресування захворювання. Захворювання з такою клінічною картиною називають запальною ПМЛ або ПМЛ як прояв ПМЛ-

СВІС. Було відзначено випадки як «демаскування» прихованої ПМЛ, так і «парадоксального загострення» у пацієнтів із встановленим діагнозом ПМЛ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) консультація лікаря-невропатолога з визначенням клінічної картини вогнищового неврологічного дефіциту відповідно до додатка 11 до цього СМД;

2) дослідження головного мозку за методом МРТ із в/в контрастуванням, що наведено у додатку 12 до цього СМД;

Бажані:

3) дослідження СМР: загальний аналіз ліквору та визначення ДНК JC-вірусу за методом ПЛР відповідно до додатка 13 до цього СМД.

Глава III. Лікування ПМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

На час затвердження цього стандарту специфічна терапія ПМЛ відсутня. Єдиним підходом у лікуванні є призначення АРТ для усунення імуносупресії. Стратегія лікування залежить від статусу отримання пацієнтом АРТ та її ефективності. Лікування під час вагітності полягає у призначенні або оптимізації режиму АРТ.

2. Обґрунтування

До впровадження АРТ ПМЛ виявляли у 3–7% пацієнтів, хворих на СНІД, майже завжди наявність інфекції була причиною летального наслідку; спонтанна ремісія була рідкісним явищем. Після широкого впровадження АРТ частота виникнення випадків ПМЛ значно знизилась, водночас рівень смертності серед ЛЖВ, у разі розвитку ПМЛ залишається високим. Крім того, можливий розвиток ПМЛ і після початку АРТ та відновлення імунної системи.

Схеми АРТ слід обирати із врахуванням досягнення вірусної супресії, а не на основі оцінювання ефективності проникнення до ЦНС.

АРТ не слід припиняти при розвитку ПМЛ-СВІС.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) пацієнтам, які не отримують АРТ, слід негайно розпочати лікування відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги щодо лікування ВІЛ-інфекції;

2) пацієнтам з вірусологічною невдачею АРТ слід замінити поточну схему АРТ на ефективну відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги щодо лікування ВІЛ-інфекції;

3) пацієнтам, які отримують АРТ терміном до 6 місяців або отримують АРТ із вірусологічною ефективністю, необхідно продовжити поточну схему лікування;

4) для оцінювання ефективності лікування слід провести повторну МРТ головного мозку через 6–8 тижнів від початку терапії; при погіршенні

клінічного стану дослідження слід провести одразу після виявлення таких ознак.

Бажані:

5) при ПМЛ-СВІС: метилпреднізолон в дозі 1 г/добу, в/в або дексаметазон в дозі 0,3 мг/кг/добу, в/в, протягом 3–5 днів з подальшим прийомом преднізону в дозі 60 мг/добу, п/о, поступово знижуючи дозу впродовж 1–6 тижнів із врахуванням клінічної картини.

Розділ 17. Профілактика, діагностика і лікування цистоізоспорозу (ізоспорозу)

Глава І. Профілактика цистоізоспорозу (ізоспорозу)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Оскільки зараження *I. belli* відбувається при споживанні забрудненої води або їжі, уникання потенційно забрудненої води або їжі в ендемічних регіонах сприяє запобіганню інфекції. Ефективним методом профілактики захворювання є запобігання виникненню імунологічного дефіциту у людей, які живуть з ВІЛ, за допомогою АРТ. Хіміопрофілактика може призводити до зниження частоти виникнення нових випадків та поширення цистоізоспорозу, її призначення можна розглянути насамперед для відвідувачів ендемічних районів.

2. Обґрунтування

Цистоізоспороз розповсюджений в усьому світі, найбільшу поширеність відзначають у тропічних та субтропічних регіонах. Після широкого впровадження АРТ частота захворюваності на цистоізоспороз знизилась, але у пацієнтів з кількістю клітин CD4<50 клітин/мкл зберігається високий ризик захворюваності. За попередніми даними, ризик захворюваності на цистоізоспороз істотно знижувався у пацієнтів, які отримували профілактику із застосуванням TMP-SMX.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) надання пацієнту інформації щодо уникнення споживання потенційно забрудненої води або їжі;
- 2) інформування пацієнта щодо необхідності дотримання режиму прийому АРТ;

Бажані:

- 3) слід розглянути доцільність проведення хіміопрофілактики із застосуванням TMP-SMX.

Глава ІІ. Діагностика цистоізоспорозу (ізоспорозу)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика цистоізоспорозу ґрунтується на оцінюванні анамнезу, клінічних симптомів та даних лабораторних досліджень зразків калу. В окремих випадках встановлення діагнозу може потребувати дослідження зразків аспірату з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, біопсії кишківника.

2. Обґрунтування

Діагностика передбачає встановлення в анамнезі випадків відвідування регіонів з високим рівнем поширеності цистоізоспорозу, а також виявлення характерних симптомів ураження кишечника, позакишкових проявів.

Лабораторне дослідження зразків калу з використанням спеціальних методів зазвичай дозволяє виявити *Isospora (Cystoisospora) belli*. У складних випадках слід розглянути доцільність проведення дослідження позакишкових зразків.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) оцінювання загального стану пацієнта. Найбільш поширеним проявом є водяниста діарея без домішок 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;

2) проведення серійного дослідження зразків калу з метою виявлення ооцист *Isospora*;

3) діагностика інфекції шляхом виявлення ооцист у зразках аспірату дванадцятипалої кишки/слизу або паразитів на стадії розвитку у зразках біоптату кишечника.

Глава III. Лікування цистоізоспорозу (ізоспорозу)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Тактика клінічного ведення включає регідrataцію та відновлення балансу електролітів у пацієнтів із зневодненням і надання нутритивної підтримки для пацієнтів з недостатністю харчування.

2. Обґрунтування

Пацієнтам, які хворіють на ізоспороз, які відповідають критеріям для призначення АРТ, терапію із застосуванням TMP-SMX слід розпочинати одночасно з АРТ; відомих причини для відтермінування АРТ, окрім ризику недостатньої абсорбції антиретровірусних лікарських засобів, не виявлено.

Кількість клітин CD4 на рівні >200 клітин/мкл зазвичай є запорукою клінічної та лабораторно підтвердженої ефективності лікування цистоізоспорозу.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) загальні рекомендації:

регідrataція та відновлення балансу електролітів у пацієнтів із зневодненням;

надання нутритивної підтримки для пацієнтів з недостатністю харчування;

2) рекомендована терапія при гострій інфекції:

TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о (або в/в), чотири рази на добу, протягом 10 днів; або

TMP-SMX в дозі 160/800 мг, п/о (або в/в), двічі на добу, протягом 7–10 днів;

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; при потенційній або підтвердженій мальабсорбції слід розглянути доцільність в/в введення TMP-SMX;

3) якщо симптоми зберігаються або їхня інтенсивність підвищується протягом 5–7 днів всупереч призначенню 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);

4) лікарським засобом для терапії другого ряду є ципрофлоксацин в дозі 500 мг, п/о, двічі на добу, протягом 7 днів;

5) проведення ретельного моніторингу стану пацієнта для визначення клінічної відповіді та виявлення побічних реакцій. Терапія із застосуванням TMP-SMX часто пов'язана з виникненням побічних реакцій у людей, які живуть з ВІЛ, як-от шкірні висипання, лихоманка, лейкопенія, тромбоцитопенія та підвищення рівня трансаміназ;

6) критерієм припинення постійної підтримувальної терапії є стабільне підвищення показника кількості клітин CD4 до рівня >200 клітин/мкл протягом >6 місяців на фоні АРТ за відсутності ознак активної інфекції *I. Belli*;

7) при проведенні первинної терапії та вторинної профілактики у вагітних жінок, як і у невагітних пацієнток, перевагу слід надавати TMP-SMX. Хоча отримання триметоприму під час першого триместру вагітності пов'язано із незначним підвищенням ризику виникнення вроджених вад розвитку, вагітним жінкам із симптоматичною інфекцією *I. belli* слід призначати 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 лікування лише при гострому захворюванні.

Розділ 18. Профілактика, діагностика і лікування мавпячої віспи

Глава І. Профілактика мавпячої віспи (далі – тпрох)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Для людей з ослабленим імунітетом тпрох становить смертельну небезпеку, тому запобігання інфікуванню тпрох полягає в уникненні контактів з особами, які хворіють, зараженими предметами та інфікованими тваринами.

За наявності вакцини проводять доконтактну або післяконтактну вакцинацію.

2. Обґрунтування

Збудником мавпячої віспи є вірус MPXV. Природний резервуар інфекції невідомий. Особливо чутливими до вірусу є дрібні ссавці. Від людини до людини вірус передається при тісному контакті, зокрема сексуальному, повітряно-крапельним шляхом, через заражені предмети побуту, при пораненні шкіри гострими предметами, наприклад, татуюванні. Також відзначено випадки передачі вірусу від матері до дитини під час вагітності й пологів.

Передача тпрох до людини від інфікованих тварин здійснюється через укуси, подряпини або при виконанні певних дій, як-от полювання, зняття шкіри, вилов, приготування їжі, робота з тушами або вживання м'яса тварин. Масштаб циркуляції вірусу в популяціях тварин невідомий.

На момент затвердження даного СМД вакцини проти тпрох в Україні не зареєстровані.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) пацієнту необхідно надати інформацію щодо шляхів профілактики тпрох:

запобігання тісному контакту із хворим, включаючи членів домогосподарства. Тісними вважаються контакти «шкіра до шкіри» (наприклад, при дотику або статевому акті) і «рот–рот» або контакт «рот до шкіри» (наприклад, при поцілунках), а також перебування «віч-на-віч» із хворим (наприклад, коли при розташуванні людей близько один до одного під час розмови чи дихання з дихальних шляхів виділяються інфіковані частки);

обмеження кількості статевих партнерів, зокрема в осередках спалахів;

знезараження або додаткова обробка дезінфікуючими засобами забруднених предметів, як-от одяг або постільна білизна;

запобігання випадкам поранень гострими інструментами у закладах охорони здоров'я або у громадських місцях, як-от тату-салони;

убезпечення від укусів, подряпин та контактів з інфікованими тваринами, зокрема при виконанні певних дій – полюванні, знятті шкіри, вилові, приготуванні їжі, роботі з тушами або вживанні м'яса тварин;

Бажані:

2) інформування пацієнта, що для вакцинації слід використовувати вакцини тільки з урахуванням термінів доконтактної і постконтактної профілактики АРВ ЛЗ та можливої дати ризику інфікування тרוх.

Глава II. Діагностика тרוх**1. Положення стандарту медичної допомоги**

Діагноз тרוх встановлюють із врахуванням епідемічного анамнезу, оцінювання клінічної картини та вірусологічного підтвердження.

2. Обґрунтування

Незважаючи на зрозумілий епідемічний анамнез і характерну клінічну картину ураження шкіри та/або слизових оболонок, тרוх у ЛЖВ, може супроводжуватись більш тяжким перебігом залежно від рівня імунного дефіциту і потребувати вірусологічного підтвердження та диференційної діагностики.

Ключові положення:

люди з ВІЛ-асоційованою імуносупресією та люди, які живуть з ВІЛ, що не досягли вірусної супресії, можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу тרוх;

люди з ослабленим імунітетом через наявність інших захворювань або застосування імуносупресивних лікарських засобів можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу трох;

для людей, які зазнали впливу вірусу трох, доступна постконтактна профілактика, а для людей, які захворіли на трох, – противірусна терапія;

вакцинація вважається безпечною для людей з ослабленим імунітетом, зокрема для людей з ВІЛ-інфекцією, первинним імунодефіцитом або осіб, які отримують імуносупресивну терапію; противірусні лікарські засоби для лікування трох мають мінімальну взаємодію з АРВ ЛЗ та більшістю імуносупресивних лікарських засобів;

в осіб, які проходять обстеження щодо наявності трох, слід розглянути проведення скринінгу на ПСШ, зокрема на ВІЛ, із наданням негайної допомоги та лікування людям з позитивними результатами тестування.

3. Критерії якості медичної допомоги**Обов'язкові:**

1) проведення аналізу епідемічної ситуації та опитування пацієнта щодо контакту із джерелом вірусу трох, оцінювання загальної клінічної картини і ураження шкіри, сексуального здоров'я для виключення коінфекції;

2) збір анамнезу пацієнта для виявлення можливих симптомів: лихоманка та інші продромальні симптоми, як-от озноб, лімфаденопатія, нездужання, міалгія і головний біль, можуть передувати висипанням, виникати після їх появи або взагалі не спостерігатись;

3) проведення огляду пацієнта: у людей з ослабленим імунітетом висипання може бути нетиповим, зокрема дисемінованим, що може

ускладнювати діагностику. Частіше спостерігали ураження геніталій і наявність зливних або частково зливних висипань, ніж окремі висипання. Висипання у людей з ослабленим імунітетом може також мати форму зливних або некротичних уражень. Класифікацію висипань від стадії енантеми до стадії струпу наведено у додатку 14 до цього СМД;

4) слід враховувати, що 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 чи інші стани, що потребують госпіталізації);

5) 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 ПСШ, наявність ПСШ в анамнезі, планування вагітності), провести повне медичне обстеження та призначити відповідне лабораторне дослідження;

6) взяття зразків з уражень шкіри та/або слизових оболонок для проведення лабораторного дослідження відповідно до додатку 15 до цього СМД.

Глава III. Лікування трох

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування трох проводять з урахуванням тяжкості захворювання, кількості клітин CD4, статусу АРТ та вакцинації. Рішення щодо госпіталізації пацієнта приймають відповідно до клінічного стану.

2. Обґрунтування

АРТ і профілактику опортуністичних інфекцій слід продовжувати або оптимізувати в усіх людей, які живуть з ВІЛ, в яких розвивається трох. Переривання АРТ може призвести до рецидиву вірусемії, що може ускладнити лікування трох (наприклад, погіршити перебіг захворювання). Люди без ВІЛ-інфекції, які отримують АРТ для доконтактної або постконтактної профілактики ВІЛ, також мають продовжувати приймати ці лікарські засоби.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) у пацієнта з ВІЛ-інфекцією та трох слід перевірити статус АРТ, за необхідності призначити або провести оптимізацію режиму для досягнення вірусної супресії;

2) за результатами клініко-лабораторного обстеження призначають підтримувальну терапію, знеболення, проводять догляд за шкірою та ранами, призначають противірусну терапію проти трох.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Кількість розпочатих курсів лікування ОІ у розрізі нозологій	
Зміст показника	Свідчить про доступ до лікування ОІ.
Цільове значення	Цільове значення відсутнє.
Частота звітності	Накопичувально, один раз на 6 місяців.
Інструмент визначення	Підрахунок проводять шляхом ручної та автоматизованої обробки з використанням медичних інформаційних систем.
Метод обчислення	Значення індикатора розраховують у вигляді абсолютного цифрового значення. Чисельник: загальна кількість курсів лікування ОІ, які розпочато протягом звітного періоду. Знаменник: не визначають.
Джерело даних	Форма № 025/о, форма № 003/о.
Інтерпретація та аналіз показника	Показник дає можливість оцінити поширеність ОІ серед ЛЖВ; виявити недоліки в охопленні та ефективності АРТ; оцінити успішність впровадження програм профілактики ОІ; планувати закупівлі лікарських засобів для лікування ОІ.
2. Охоплення ПЛТ	
Зміст показника	Оцінювання доступу для ЛЖВ та сприяння отриманню ними ПЛТ.
Цільове значення	Цільове значення – 95%.
Частота звітності	Щоквартально із наростаючим підсумком протягом одного року.
Інструмент визначення	Підрахунок проводять шляхом ручної та автоматизованої обробки з використанням медичних інформаційних систем.
Метод обчислення	Значення індикатора розраховують як відношення чисельника до знаменника $\times 100\%$. Чисельник: кількість осіб, які вперше стали під медичний нагляд з діагнозом «ВІЛ-інфекція» протягом звітного періоду та розпочали ПЛТ. Знаменник: кількість осіб, які вперше стали під медичний нагляд з діагнозом «ВІЛ-інфекція» протягом звітного періоду та потребували призначення ПЛТ відповідно до чинних галузевих стандартів.
Джерело даних	Форма № 025/о, форма № 003/о.
Інтерпретація та аналіз показника	ПЛТ на сьогодні є єдиним ефективним заходом, який забезпечує можливість знизити ризик прогресування туберкульозної інфекції до активної форми

	туберкульозу. Показник дозволяє оцінити рівень охоплення ЛЖВ ПЛТ.
3. Охоплення профілактичним лікуванням із застосуванням TMP-SMX	
Зміст показника	Оцінювання доступу ЛЖВ та сприяння отриманню ними профілактичного лікування із застосуванням TMP-SMX.
Цільове значення	Цільове значення – 90%.
Частота звітності	Щоквартально із наростаючим підсумком протягом одного року.
Інструмент визначення	Підрахунок проводять шляхом ручної та автоматизованої обробки з використанням медичних інформаційних систем.
Метод обчислення	Значення індикатора розраховують як відношення чисельника до знаменника $\times 100\%$. Чисельник: кількість осіб, які вперше стали під медичний нагляд з діагнозом «ВІЛ-інфекція» протягом звітного періоду та розпочали профілактичне лікування із застосуванням TMP-SMX. Знаменник: кількість осіб, які вперше стали під медичний нагляд з діагнозом «ВІЛ-інфекція» протягом звітного періоду та потребували профілактичного призначення TMP-SMX відповідно до стандартів медичної допомоги.
Джерело даних	Форма № 025/о, форма № 003/о.
Інтерпретація та аналіз показника	Призначення TMP-SMX знижує рівень ВІЛ-асоційованої захворюваності та смертності у ЛЖВ.

Перелік джерел і нормативно-правових актів, використаних при розробці

1. Клінічна настанова, заснована на доказах, «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх захворювань у людей, які живуть з ВІЛ», 2023 рік, <https://www.dec.gov.ua/mtd/profilaktyka-diagnostyka-ta-likuvannya-oportunistychnyh-infekcij-ta-suputnih-hvorob-u-vil-infikovanyh-doroslyh-ta-pidlitkiv/>.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10 липня 2013 року № 585 «Про затвердження нормативно-правових актів з питань вдосконалення організації медичної допомоги людям, які живуть з ВІЛ», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 25 липня 2013 року за № 1254/23786.

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1318/36940.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 квітня 2022 року № 692 «Про затвердження клінічної настанови, заснованої на доказах, “Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини” та стандартів медичної допомоги “Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини”».

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2023 року № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги “Туберкульоз”».

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 серпня 2023 року № 1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги “Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою”».

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 січня 2024 року № 143 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги “Гепатоцелюлярна карцинома”».

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20 лютого 2024 року № 288 «Про затвердження Порядку надання послуг з профілактики ВІЛ серед представників деяких ключових груп щодо інфікування ВІЛ», зареєстрований у Міністерстві юстиції України за № 332/41677 від 07 березня 2024 року.

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18 червня 2024 року № 1057 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги “Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки”».

13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10 жовтня 2024 року № 1734 «Про затвердження Уніфікованих клінічних протоколів первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Ускладнення цирозу печінки: гепаторенальний синдром”, “Цироз печінки компенсований”».

14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 січня 2025 року № 165 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги “Вірусний гепатит В у дітей”, “Вірусний гепатит В у дорослих”».

15. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 3 червня 2025 року № 916 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги “ВІЛ-інфекція”».

16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2025 року № 971 «Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2025 року № 1178 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дітей», «Вірусний гепатит С у дорослих».

**В.о. директора Департаменту
медичних послуг**



Олена ГАРМАТА

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 2 пункту 3 глави II
розділу 1)

Ступені гіпоксемії залежно від тяжкості захворювання

Параметри гіпоксемії	Ступені тяжкості ПП		
	Легкий	Помірний	Важкий
Альвеолярно- аортальний градієнт O ₂	<35 мм рт. ст.	≥35 мм рт. ст. та <45 мм рт. ст.	≥45 мм рт. ст.
Парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO ₂)	≥70 мм рт. ст.	≥60 мм рт. ст. та <70 мм рт. ст.	<60 мм рт. ст. та/або наявність дихальної недостатності

Додаток 2

до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»

(підпункт 1 пункту 3 глави II
розділу 2)

Визначення клінічних проявів захворювання на енцефаліт, спричинений *Toxoplasma gondii*

Початок захворювання на ТЕ зазвичай має гострий або підгострий перебіг з наростанням симптоматики протягом декількох годин або днів.

Найчастішими типовими клінічними проявами ТЕ є ознаки вогнищевого ураження головного мозку із руховими розладами, геміпарезами, порушеннями чутливості.

Нерідко першими клінічними проявами ТЕ можуть бути судомні напади і виникнення неврологічних симптомів, залежно від локалізації вогнища/осередків ураження головного мозку.

Можливим є виникнення і невогнищевих проявів ураження головного мозку, зокрема неспецифічного головного болю та психопатологічної симптоматики на фоні фебрильної або субфебрильної температури тіла (гарячковий психосиндром).

Менінгеальний синдром не є характерним для ТЕ.

За відсутності належного лікування захворювання прогресує: судоми, сопор, кома з подальшим летальним наслідком.

Токсоплазмозний ретинохореоїдит у поєднанні з ТЕ або окремо виникає нечасто. Ураження очей може передувати ураженню ЦНС або перебігати одночасно з ТЕ. Клінічний діагноз токсоплазмозного ретинохореоїдиту встановлюють на основі характерної клініко-офтальмоскопічної картини і лабораторно підтверджених ознак інфікування токсоплазмою при отриманні позитивних результатів серологічного дослідження щодо наявності антитіл IgG до *T. gondii*. Токсоплазмозний ретиніт слід диференціювати від цитомегаловірусного ретиніту, туберкульозного ураження ока.

Ураження очей токсоплазмою проявляється частіше двобічним, рідше – однобічним, некротичним ретинохореоїдитом – дифузним або у вигляді одиничних чи множинних вогнищ, що супроводжується відшаруванням сітківки та вираженою запальною інфільтрацією передньої камери ока і склоподібного тіла. Характерним для токсоплазмозного ретиніту є початок захворювання з ураженням внутрішніх шарів сітківки та викидом ексудату в склоподібне тіло у вигляді «капелька гриба». Це відрізняє його від інших форм некротизуючого ретиніту. Далі запальний процес розповсюджується на

глибші відділи сітківки та судинної оболонки. Після зняття запалення у цьому місці утворюються атрофічні вогнища з грубим відкладенням пігменту.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 2 пункту 3 глави II
розділу 2)

Дослідження головного мозку методом МРТ у пацієнтів з ТЕ

При появі неврологічної вогнищевої симптоматики, а також судомних нападів, або психопатологічної симптоматики на фоні фебрильної або субфебрильної температури тіла (гарячковий психосиндром) необхідно провести МРТ головного мозку із внутрішньовенним контрастуванням. Чутливість МРТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням є вищою, ніж КТ, оскільки практично завжди дозволяє виявити більше дрібних вогнищ, ніж при КТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням.

МРТ головного мозку з контрастним підсиленням підтверджує наявність множинних або поодиноких некротичних вогнищ у сірій речовині базальних гангліїв, кірково-субкортикальних структур головного мозку та/або мозочку і рідше – кори. З рівною частотою виявляють або одиничний осередок, або декілька осередків (2–5), або безліч осередків з дрібними сателітними ураженнями. У 9 з 10 випадків навколо вогнищ виявляють кільцеподібне контрастне підсилення, навколо якого візуалізується перифокальний набряк. Кільцева структура може бути відсутньою при дуже низькій кількості клітин CD4.

Можливою є наявність мас-ефекту.

Іноді виявляють крововиливи.

Позитронно-емісійна томографія або однофотонна емісійна КТ можуть бути корисними для диференційної діагностики ТЕ та виявлення первинної лімфоми ЦНС, але відрізнити ТЕ від туберкульозного енцефаліту, якщо його перебіг супроводжується вогнищевими проявами, або лімфоми головного мозку чи бактеріального абсцесу тільки за результатами нейровізуалізації не завжди можливо. За наявності СВІС при всіх цих захворюваннях спостерігають відхилення від характерної рентгенологічної картини.

Додаток 4

до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»

(підпункт 8 пункту 3 глави II
розділу 2)

Диференційна діагностика вогнищевого неврологічного захворювання у пацієнтів з ВІЛ та імуносупресією при невдачі емпірично призначеної стандартної терапії ТЕ за наявності атипової клінічної картини

При проведенні диференційної діагностики вогнищевого неврологічного захворювання у пацієнтів з ВІЛ та імуносупресією крім ТЕ слід враховувати ризик наявності інших СНІД-індикаторних захворювань, що мають або можуть мати перебіг із клінічною картиною вогнищевого неврологічного дефіциту: ПМЛ, первинна лімфома ЦНС, мікобактеріальні інфекції – туберкульоз та захворювання мікобактеріального комплексу.

За результатами нейровізуалізаційних обстежень вогнища при ПМЛ типово локалізуються у білій, а не у сірій речовині, не підсилюються контрастом та не мають мас-ефекту. Позитивний результат дослідження зразків СМР методом ПЛР на ДНК JC-вірусу в комбінації з типовою картиною нейровізуалізації із високою ймовірністю свідчить про наявність ПМЛ.

У пацієнтів з контрастними вогнищами позитивний результат дослідження СМР методом ПЛР на ДНК вірусу Епштейна–Барр із високою ймовірністю свідчить про наявність лімфоми ЦНС.

Причиною вогнищевого неврологічного захворювання у пацієнта з ВІЛ-інфекцією та імуносупресією можуть бути мікобактеріальні інфекції, зокрема туберкульоз.

Менш поширеною причиною виникнення вогнищевого неврологічного дефіциту у пацієнтів з ВІЛ може бути наявність грибкових інфекцій, як-от криптококоз (криптококома); бактеріальних інфекцій, а саме – пізніх проявів сифілісу у вигляді енцефалітичної форми нейросифілісу; піогенного абсцесу головного мозку, особливо у людей, які вживають наркотики ін'єкційно, а також нокардіозу, бартонельозу (рідко); протозойних інфекцій, як-от хвороба Шагаса та амєбіаз (рідко).

Також слід проводити диференційну діагностику із врахуванням можливої наявності захворювань неінфекційної етіології, а саме не СНІД-індикаторних пухлин головного мозку або судинної патології.

При проведенні диференційної діагностики найбільше значення мають атипові клінічні прояви та перебіг ОІ, що спостерігаються в умовах запального СВІС після початку АРТ у пацієнтів з вираженим імунодефіцитом.

Додаток 5

до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 2 пункту 3 глави II
розділу 3)

Клінічні та лабораторні складові діагностики криптоспоридіозу

Збудником криптоспоридіозу є різні види найпростіших одноклітинних мікроорганізмів роду *Cryptosporidium*, які уражують слизову оболонку тонкої кишки. Мікроорганізми роду *Cryptosporidium* можуть також уражати інші ділянки шлунково-кишкового тракту та інші органи, особливо в осіб із пригніченою імунною системою. Прогресуюча імуносупресія, здебільшого при кількості клітин CD4<100 клітин/мкл, 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.

Типовим симптомом захворювання є діарея. Найчастіше криптоспоридіоз має гострий або підгострий початок і проявляється водянистою діареєю, яка може супроводжуватися нудотою, блюванням, спазмами внизу живота, зневодненням, втратою маси тіла. Ступінь тяжкості може варіювати від безсимптомного перебігу до профузної, холероподібної діареї. Наявність лихоманки відзначають приблизно у третини пацієнтів. У ЛЖВ криптоспоридіоз може мати хронічну форму, в деяких випадках може призводити до летального наслідку.

Діагноз криптоспоридіозу встановлюють методом мікроскопічної ідентифікації ооцист у зразках калу або тканин, використовуючи забарвлення для виявлення кислотостійких мікроорганізмів або пряму імунофлуоресценцію. Імунофлуоресцентну мікроскопію сьогодні визнано «золотим стандартом» дослідження зразків калу завдяки вищій чутливості при виявленні кислотостійких мікроорганізмів. Застосування методів твердофазного імуноферментного аналізу або імунохроматографічного аналізу забезпечує чутливість від 66 до 100%. Молекулярні методи, як-от ПЛР, забезпечують вищі показники чутливості. Для діагностики ентериту також можливе використання зразків біоптату кишківника.

Зазвичай одного зразка калу достатньо для діагностики криптоспоридіозу в осіб із профузною діареєю; взяття повторного зразка калу рекомендовано при лікуванні осіб з легшим перебігом захворювання. _____

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 2 пункту 3 глави I
розділу 5)

Фактори ризику та клініко-лабораторні характеристики бактеріальних респіраторних інфекцій

Найчастішими збудниками негоспітальної бактеріальної пневмонії є *S. pneumoniae* та *Haemophilus*, атипові патогенні бактерії (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila*), *Pseudomonas aeruginosa* та *S. aureus* частіше виявляють у ЛЖВ, ніж у неінфікованих ВІЛ осіб. Пацієнти з кількістю клітин $CD4 \leq 50$ клітин/мкл або нейтропенією чи наявністю захворювання легень в анамнезі (бронхоектатичним захворюванням або ХОЗЛ) мають підвищений ризик інфікування *Pseudomonas aeruginosa*.

До факторів ризику інфікування відносять застосування глюкокортикостероїдів, недостатність харчування, госпіталізацію протягом останніх 90 днів, проживання у закладі охорони здоров'я чи будинку престарілих та тривалий гемодіаліз. Ризик *S. aureus* розглядають у пацієнтів, які нещодавно перенесли вірусну інфекцію (зокрема грип) або тяжку двосторонню некротичну пневмонію в анамнезі, вживають психоактивні речовини ін'єкційно, приймали антибіотики до госпіталізації, мають супутні захворювання та нещодавно відвідували заклади охорони здоров'я.

Інфікування метицилін-резистентним *S. aureus* розглядають як можливу причину пневмонії через негоспітальні спалахи метицилін-резистентного *S. aureus* серед чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками, і частоту виявлення його у носовій порожнині ЛЖВ, які були нещодавно ув'язнені та/або госпіталізовані.

У пацієнтів з ВІЛ, зокрема інфікованих *S. pneumoniae*, частота випадків бактеріємії, що супроводжує пневмонію, є вищою порівняно до показників серед неінфікованих ВІЛ пацієнтів. Рівень захворюваності на інвазивні пневмококові захворювання, включно із бактеріємією, є значно вищим серед ЛЖВ. Серед факторів ризику, пов'язаних з бактеріємією, слід зазначити відсутність АРТ, низький показник кількості клітин $CD4$ (зокрема <100 клітин/мкл), зловживання алкоголем, куріння і наявність супутніх захворювань, зокрема печінки.

Додаток 7

до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(пункт 2 глави I розділу 9)

Визначення клінічних проявів ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту. Офтальмологічний огляд та консультації досвідченого у діагностиці ОІ лікаря-офтальмолога

Цитомегаловірусний ретиніт або ретинохореїдит є найбільш поширеною клінічною маніфестацією зумовленого ЦМВ захворювання органів-мішеней у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та вираженою імуносупресією. Кількість клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мкл у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією є лабораторним критерієм ризику розвитку ЦМВ-захворювання, зокрема ЦМВ-асоційованого ретиніту/ретинохореїдиту. Найбільший ризик розвитку ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту відзначають при імунodefіциті із кількістю клітин $CD4 \leq 50$ клітин/мкл.

Діагноз ЦМВ-ретиніту або ретинохореїдиту є клінічним, встановлюється досвідченим з діагностики ОІ офтальмологом під час офтальмологічного огляду та ґрунтується на наявності специфічної офтальмоскопічної картини. Діагноз у такому випадку має 95% позитивну прогностичну цінність. Офтальмоскопія (фундоскопія) – це обстеження для визначення прозорості середовищ ока та огляду очного дна, тобто обстеження задньої частини ока. У ході цієї процедури лікар оцінює стан склоподібного тіла, сітківки, судинної оболонки (хоріоїдеї), диска зорового нерва, а також структур, розташованих на периферії. Офтальмоскопія (фундоскопія) триває не більше 5–10 хвилин, що дозволяє зробити такий метод обстеження одним з базових видів скринінгу в сучасній офтальмології. Офтальмоскопію проводять кожному пацієнту, який приходить на плановий прийом до лікаря, оскільки це дозволяє виявити ознаки захворювань ока, що протікають у прихованій формі або з мінімальною симптоматикою. Обстеження проводять як у плановому порядку для скринінгу, так і при діагностиці різних патологічних станів. Приводом для обстеження може стати наявність симптомів ураження тих чи інших структур ока: погіршення гостроти зору; звуження поля/полів зору чи поява темних плям, мушок тощо; фотопсія – відчуття спалахів, блискавки, іскри перед очима; відчуття пелени чи плівки у полі зору; погіршення зору в сутінках; частий безпричинний головний біль; запаморочення; раптова втрата можливості розрізняти кольори тощо.

ЦМВ-ретиніт у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та вираженою імуносупресією має типовий перебіг і характерну клініко-офтальмоскопічну картину (не стосується запального СВІС). Периферичний ЦМВ-ретиніт поза

межами великих аркад судин, без залучення макули або диска зорового нерва, може мати на початку ЦМВ-захворювання безсимптомний перебіг або супроводжуватись такими проявами як деструкція склоподібного тіла, скотома чи дефекти периферичного поля зору. Іноді ЦМВ-асоційований ретиніт, зокрема на початку захворювання із периферичними ураженнями, характеризується лише наявністю гранулярних вогнищ. Усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією при кількості клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мкл необхідно провести початкове офтальмологічне обстеження, навіть за відсутності скарг з боку органів зору, з метою виявлення офтальмоскопічних ранніх проявів захворювання та невідкладного початку стандартного етіотропного лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту. Доцільним є створення та збереження фотодокументації (ретинальних фото), що дозволить оцінити динаміку змін офтальмоскопічної картини.

Лікар-інфекціоніст, який є фахівцем з ВІЛ-інфекції, також може опанувати метод фундоскопії з ретинальним фото та швидко отримати консультацію досвідченого офтальмолога за допомогою методів і засобів телемедицини.

Ураження задньої частини сітківки, особливо макули або диска зорового нерва, пов'язані зі зниженням гостроти зору або дефектами центрального поля зору. За відсутності специфічного стандартного етіотропного лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту в осіб із прогресуючою імуносупресією ураження охоплюють всю сітківку ока не довше ніж за 6 місяців, але це може відбутися набагато швидше. Розширення меж ураження відбувається з різною швидкістю у різних напрямках, що супроводжується утворенням характерних вогнищ із гранулярними білими краями, здатними зливатись, та атрофічних гліозних рубців.

У двох третин пацієнтів з ЦМВ-ретинітом спочатку відбувається ураження одного ока, при прогресуванні захворювання, за відсутності специфічного стандартного лікування проти ЦМВ у поєднанні з ефективною АРТ, ураження зазнає і друге око. У пацієнтів з одностороннім ЦМВ-асоційованим ретинітом та кількістю клітин $CD4 < 50$ клітин/мкл відзначають таку ж частоту виникнення випадків ураження другого ока, як і у період до впровадження АРТ.

При будь-яких підгострих або гострих порушеннях зору, які супроводжуються «туманом перед очима» з тінями і плямами («снігова буря»), що миготять, особливо, якщо вони мають односторонній характер, слід невідкладно провести офтальмологічний огляд із розширенням зіниць, фундоскопією та отриманням консультації досвідченого у діагностиці ОІ офтальмолога. Це необхідно зробити негайно. Симптомний ЦМВ-ретиніт – це надзвичайна ситуація: якщо «чорна пляма», яка відповідає за дефект поля зору, вже утворилася, вона залишиться назавжди. У більшості випадків виявляють відшарування сітківки та набряк макули, рідше – зміни на кшталт катаракти, які зумовлюють розвиток порушень зору.

ЦМВ-ретиніт – це захворювання, яке при прогресуванні призводить до некрозу сітківки на всю товщину. Характерними офтальмоскопічними проявами є наявність пухнастих жовто-білих уражень сітківки з інtrarетинальним крововиливом (ретинохореїдит) або без нього. Найбільш типовою ознакою є межа ураження, яка має крихітні зернисті, точкові «супутники» на межі між інфікованою та неураженою сітківкою. Можлива інфільтрація навколо судин прилеглої до ураження тканини. Можлива наявність проявів запалення склоподібного тіла. Виявлення ДНК ЦМВ методом ПЛР у зразках рідини склоподібного тіла є вагомим підтвердженням, що ЦМВ є причиною захворювання ока, але проведення цього дослідження не є обов'язковим, враховуючи, що отримання негативного результату дослідження зразків рідини склоподібного тіла не виключає наявності ЦМВ-ретиніту.

Практично в усіх випадках ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту порушення зору супроводжуються ураженням такого ступеня, що не можуть зазнавати повного зворотного відновлення навіть за умов адекватної терапії. Таким чином, ЦМВ-ретинохореїдит навіть сьогодні залишається небезпечним захворюванням, незалежно від того, що впровадження АРТ призвело до покращення загального прогнозу. Етіотропну стандартну терапію ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту за клінічним діагнозом у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією і вираженою імуносупресією слід розпочинати невідкладно. Якщо лікар не визначився з діагнозом щодо патологічних змін офтальмоскопічної картини у пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, необхідно розпочати лікування із застосуванням валганцикловіру перорально та невідкладно скерувати або транспортувати (залежно від стану) пацієнта до ЗОЗ із досвідом діагностики і лікування ОІ. Затримки у діагностиці та лікуванні ЦМВ-ретинохореїдиту призводять до прогресування некрозу сітківки, що загрожує незворотною втратою зору до повної сліпоти.

На початку АРТ при низькому показнику кількості клітин CD4 (зазвичай ≤ 50 клітин/мкл) у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією навіть за відсутності скарг з боку органів зору слід провести початкове офтальмологічне обстеження для виявлення ранніх офтальмоскопічних проявів захворювання та, за їх наявності, – невідкладного початку стандартного етіотропного лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту. Також слід проводити ретельний моніторинг симптомів з боку органів зору та при появі скарг на порушення зору необхідно невідкладно здійснити офтальмологічний огляд пацієнта для діагностики можливого виникнення запального СВІС у клінічному варіанті «демаскування» у відповідь на АРТ. Запальний СВІС при ЦМВ-ураженні ока у клінічному варіанті «демаскування» розглядають як самостійний синдром, що за своїми клінічними проявами значно відрізняється від класичного ЦМВ-ретиніту, має атипові прояви, загрожує швидкою втратою зору, може включати запалення склоподібного тіла, папіліт, набряк диска зорового нерва, потребує невідкладного системного етіотропного лікування ЦМВ та проведення ретельного моніторингу. Процес неоваскуляризації загрожує

втратою зору навіть після одужання. Якщо ЦМВ-ретиніт/ретинохореїдит є проявом запального СВІС на фоні нещодавнього початку АРТ, слід призначити стандартну системну етіотропну терапію проти ЦМВ як і у будь-якому випадку ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту, продовжуючи той самий режим АРТ. Призначення кортикостероїдів у таких випадках не рекомендовано.

Ознаки ЦМВ-увеїту, що можуть бути клінічним проявом запального СВІС, зазвичай відзначають у перші 4–12 тижнів після початку АРТ, їх поява є клінічним показанням до періокулярного або інтравітреального введення кортикостероїдів чи призначення короткого курсу кортикостероїдів системного застосування у поєднанні з інтенсивним стандартним етіотропним лікуванням проти ЦМВ.

Під час стандартної етіотропної терапії ЦМВ-ретиніту/ретинохореїдиту офтальмологічний огляд пацієнта із проведенням фундоскопії слід призначати один раз на тиждень для оцінювання відповіді на терапію, а також діагностики та лікування можливих ускладнень, як-от відшарування сітківки, гемофтальм, хоріоїдальна неоваскуляризація, проліферативна вітреоретинопатія тощо, виявлення і лікування увеїту при запальному СВІС.

Клінічна відповідь на стандартну етіотропну терапію проти ЦМВ щонайменше у вигляді помітного зменшення активності процесу ураження сітківки, очікувана через 14–21 день інтенсивного лікування, є важливим критерієм підтвердження клінічного діагнозу ЦМВ-ретиніту та визначення можливості переведення на підтримувальну терапію проти ЦМВ. Якщо офтальмоскопічна картина свідчить про відсутність активного процесу, пацієнту без перерви в етіотропному лікуванні призначають тривалу підтримувальну терапію проти ЦМВ. Впродовж підтримувальної терапії проти ЦМВ офтальмологічний огляд пацієнта із застосуванням методу фундоскопії слід проводити щомісяця. Щомісячне отримання знімків очного дна з фіксацією зовнішнього вигляду сітківки за допомогою стандартизованої технології є оптимальним методом подальшого спостереження для своєчасного виявлення рецидиву. У пацієнтів із ЦМВ-ретинітом частота виникнення рецидивів значною мірою знизилась порівняно до показників у період до впровадження АРТ, але рецидиви захворювання можливі навіть після досягнення показника кількості клітин $CD4 > 100$ клітин/мкл.

За умови відсутності активних ЦМВ-ретинохореїдальних уражень щонайменше протягом трьох місяців та стабільному показнику кількості клітин $CD4 > 100$ клітин/мкл при невизначуваному рівні ВН ВІЛ щонайменше протягом трьох місяців на фоні ефективної АРТ після консультації з офтальмологом приймають рішення щодо відміни підтримувальної терапії проти ЦМВ. У пацієнтів із ЦМВ-ретинітом після відміни підтримувальної терапії проти ЦМВ і відновлення імунної системи частота виникнення рецидивів ЦМВ-ретинохореїдиту становить 3%, отже, відміна підтримувальної терапії проти ЦМВ не є абсолютно безпечною при будь-якому показнику кількості клітин $CD4$. Таким чином, усі пацієнти після

відміни підтримувальної терапії проти ЦМВ потребують проведення регулярного офтальмоскопічного моніторингу кожні 3 місяці для виявлення можливого рецидиву ЦМВ-ретиніту, ретинохореїдиту та увеїту при імунному відновленні, а також після стабільного відновлення імунної системи при невизначуваному рівні ВН ВІЛ внаслідок ефективної АРТ.

Проведення диференційної діагностики. При кількості клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мкл ЦМВ-ретиніт/ретинохореїдит слід диференціювати від хоріоретиніту, спричиненого *Toxoplasma gondii*, туберкульозного ураження ока. Ураження ока ЦМВ-етіології також слід диференціювати від ватоподібних вогнищ, які нерідко виникають при високому рівні ВН ВІЛ. Багато дрібних вогнищ за відсутності кровотеч або ексудатів – це практично завжди ватоподібні вогнища, що виникають внаслідок ВІЛ-асоційованої ретинопатії. Вітреїт ЦМВ-етіології за відсутності запального СВІС також є рідкісним явищем. При кількості клітин $CD4$ понад 100 клітин/мкл діагноз ЦМВ-ретиніту можна практично виключити (не стосується рецидивів), у таких випадках вірогіднішим є ураження ока іншими герпес-вірусами (вірусом простого герпесу 1-го типу або вірусом Varicella–Zoster), також можливим є ураження ока через наявність нейросифілісу. Залучення офтальмолога-спеціаліста з діагностики і лікування захворювань сітківки із досвідом діагностики ОІ є дуже важливим та критично необхідним для встановлення правильного діагнозу, своєчасного призначення етіотропної терапії, оцінювання відповіді на лікування, виявлення та лікування можливих ускладнень.

Таким чином, слід розробити та впровадити у ЗОЗ/суб'єктах господарювання у сфері охорони здоров'я маршрут пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією щодо проведення як планового, так і невідкладного офтальмоскопічного огляду, фотофіксації вигляду сітківки та отримання консультації досвідченого у діагностиці ОІ лікаря-офтальмолога. Лікар-інфекціоніст, який є фахівцем з ВІЛ-інфекції, також може опанувати стандартний метод непрямой фундоскопії з ретинальною фотофіксацією і швидко отримати консультацію досвідченого у діагностиці ОІ лікаря-офтальмолога за допомогою методів та засобів телемедицини для проведення своєчасної діагностики ЦМВ-ретиніту або ретинохореїдиту, раннього початку адекватного лікування, що є профілактикою втрати зору і сліпоти у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(пункт 2 глави II розділу 9)

Визначення клінічних проявів ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання

Неврологічними захворюваннями, асоційованими із ЦМВ, є енцефаліт, вентрикулоенцефаліт та полірадикуломієліт.

Діагноз ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання ґрунтується на наявності типових клінічних проявів та виявленні ДНК ЦМВ у зразках СМР методом ПЛР/АНК.

Найчастішими клінічними проявами ЦМВ-енцефаліту є ознаки невогнищевого ураження головного мозку із психопатологічною симптоматикою: когнітивні розлади (порушення пам'яті на поточні події тощо), персеверації, параноїдальні ідеї, дратівливість, галюцинації, летаргія або сплутаний стан свідомості за наявності чи відсутності лихоманки.

Вентрикулоенцефаліт характеризується більш гострим перебігом захворювання із можливим ураженням корінців черепних нервів, швидким прогресуванням та летальним наслідком.

Менінгеальний синдром та клінічна картина вогнищевого неврологічного дефіциту не є характерними для ЦМВ-енцефаліту.

Прогресуючий ЦМВ-полірадикуліт характеризується корінцевим болем у ділянці поперекового відділу хребта, парестезіями у ділянці промежини та нижніх кінцівках з подальшим порушенням функції тазових органів і розвитком нижнього периферичного парапарезу/параплегії (синдром «кінського хвоста»).

Прогресуючий поперечний ЦМВ-мієліт характеризується підгострим розвитком порушень чутливості за провідниковим типом, затримкою сечі та прогресуючою слабкістю обох ніг. Інтенсивність клінічних симптомів підвищується протягом кількох тижнів.

Історія хвороби пацієнта, результат тестування на ВІЛ та визначення кількості клітин CD4 у крові стандартним методом є важливими складовими подальшого обстеження й оцінювання клінічної картини для встановлення діагнозу.

Перебіг ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання може супроводжуватись ЦМВ-ретинітом. Ураження очей можуть передувати проявам ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання або відбуватися одночасно.

При діагностиці ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання доцільним і обґрунтованим є проведення невідкладного офтальмологічного

обстеження із застосуванням методу фундоскопії та консультацією офтальмолога із досвідом діагностики ОІ, дослідження головного мозку методом МРТ із внутрішньовенним контрастуванням, проведення спинномозкової пункції з дослідженням зразків СМР на ДНК ЦМВ методом ПЛР/АНК, отримання консультації невролога з ретельним оцінюванням клінічної картини неврологічних порушень.

Проведення спинномозкової пункції з дослідженням СМР є обов'язковим у разі встановлення клінічного діагнозу ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання (енцефаліту, вентрикулоенцефаліту, полірадикуломієліту) та/або ЦМВ-ретиніту. Виявлення ДНК ЦМВ у зразках СМР методом ПЛР/АНК є вагомим підтвердженням, що ЦМВ є причиною неврологічного захворювання. Під час діагностики ЦМВ-асоційованого енцефаліту у зразках СМР здебільшого виявляють лімфоцитарний плеоцитоз, при цьому показники глюкози – в межах від низького до нормального, вміст білка – в межах від нормального до підвищеного за результатами загального аналізу ліквору. Під час діагностики ЦМВ-асоційованого полірадикуломієліту у зразках СМР зазвичай виявляють нейтрофільний плеоцитоз (типово 100–200 нейтрофілів/мкл та рідкі еритроцити), зниження рівня глюкози та підвищення вмісту білка за результатами загального аналізу ліквору. Слід зауважити, що отримання результатів загального дослідження зразків СМР у межах норми не виключає діагнозу ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання.

За допомогою МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастним підсиленням виявляють перивентрикулярні зміни з лінійним яскравим сигналом, що окреслює латеральні шлуночки у дифузійно-зваженому режимі нейровізуалізації та дозволяє діагностувати ранній вентрикуліт, який є проявом ЦМВ-захворювання з ураженням ЦНС.

Відповідь на стандартну етіотропну терапію ЦМВ-асоційованого неврологічного захворювання з покращенням клінічних показників терміном від кількох тижнів є важливим критерієм підтвердження діагнозу ЦМВ-захворювання у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та вираженою імуносупресією. Досягнення негативного результату дослідження зразків СМР на ДНК ЦМВ методом ПЛР/АНК у пацієнтів з ЦМВ-асоційованим неврологічним захворюванням поряд із зменшенням/зникненням симптомів є також ознакою відповіді на стандартну етіотропну терапію. Слід також враховувати ступінь ураження визначеного органа-мішені.

Проведення диференційної діагностики. ЦМВ-енцефаліт, для якого характерними є ознаки невогнищового ураження головного мозку, слід диференціювати від енцефаліту, зумовленого ВІЛ, нейросифілісу, змін з боку ЦНС, пов'язаних із вживанням психоактивних наркотичних речовин, метаболічних розладів. При цьому слід враховувати кількість клітин CD4, результати дослідження на ДНК ЦМВ у СМР методом ПЛР, рівень ВІЛ РНК ВІЛ у СМР, результати визначення бета-2 мікроглобуліну у СМР, трепонемних та нетрепонемних (RPR, TRPA) тестів на сифіліс, скринінгових тестів на вживання наркотичних речовин, визначення рівнів тиреотропного гормону, вітаміну B12 тощо.

Таким чином, слід розробити і впровадити у ЗОЗ/суб'єктах господарювання у сфері охорони здоров'я маршрут пацієнта з прогресуючою ВІЛ-інфекцією щодо проведення як планового, так і невідкладного офтальмоскопічного та неврологічного огляду, а також забезпечити необхідний обсяг обстежень із застосуванням стандартних інструментальних і лабораторних методів. Слід впровадити командний мультидисциплінарний підхід спільної роботи та систематичних консультацій лікаря-інфекціоніста, який є фахівцем з ВІЛ-інфекції, лікаря-офтальмолога, лікаря-невролога, лікаря загальної практики-сімейної медицини тощо, зокрема з використанням методів і засобів телемедицини та залученням досвідчених у діагностиці й лікуванні ОІ фахівців. Такий підхід сприятиме зниженню рівня смертності, профілактиці інвалідизації, відновленню здоров'я людей з імуносупресією внаслідок ВІЛ-інфекції та, разом із широким доступом до АРТ, дозволить зупинити прогресування ВІЛ-інфекції.

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(пункт 2 глави II розділу 9)

Визначення клінічних проявів ЦМВ-асоційованого коліту та/або езофагіту

Найбільш поширеними клінічними проявами ЦМВ-асоційованого коліту є схуднення, анорексія, біль у животі, діарея, нездужання, лихоманка. За наявності ЦМВ-ураження товстої кишки, зокрема сліпої кишки, можливим є виникнення клінічної картини «гострого живота» і ризик таких загрозливих для життя ускладнень як кровотечі та перфорації.

Можливе стовщення стінок товстої кишки або новоутворення у товстій кишці внаслідок ЦМВ-асоційованого коліту, що виявляється за результатами комп'ютерної томографії органів черевної порожнини та потребує диференційної діагностики із злоякісним новоутворенням або проявами інших ОІ (туберкульоз тощо).

При діагностиці ЦМВ-асоційованого коліту необхідним є проведення ендоскопічного обстеження – колоноскопії та взяття зразків (біопсії) товстої кишки для подальшого гістологічного дослідження. За допомогою колоноскопії виявляють наявність виразок слизової оболонки товстої кишки та ознаки запалення. Під час гістологічного дослідження у біологічних зразках слизової оболонки товстої кишки, забарвлених гематоксиліновою й еозиновою фарбами, виявляють характерні включення в ядрах і цитоплазмі клітин.

Клінічними проявами ЦМВ-асоційованого езофагіту є біль при ковтанні, нудота, подекуди виникають дискомфортні відчуття в епігастральній ділянці або за грудиною, можлива наявність лихоманки. Діагностика ЦМВ-асоційованого езофагіту потребує проведення ендоскопічного обстеження та взяття зразків (біопсії) стравоходу для подальшого гістологічного дослідження. ЦМВ-езофагіт діагностують за наявності виразок у дистальних відділах стравоходу за результатами ендоскопічного обстеження і виявлення ознак запалення країв виразки. В отриманих методом біопсії зразках при гістологічному дослідженні разом з ознаками запалення можливим є виявлення багатьох або поодиноких ізольованих вірусних включень у клітинах ендотелію.

Для виявлення ЦМВ у тканинах/зразках біопсії може бути використано імуногістохімічне дослідження.

Виявлення ЦМВ за результатами культурального дослідження або виявлення ДНК ЦМВ за допомогою ПЛР/АНК у зразках біопсії або клітинах, взятих зі стінок кишківника або стравоходу, є недостатнім для підтвердження діагнозу ЦМВ-асоційованого коліту або ЦМВ-асоційованого езофагіту за відсутності гістологічних змін, оскільки у більшості пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4 можливим є отримання позитивного результату вказаними методами за відсутності клінічних ознак захворювання.

Додаток 10
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(пункт 1 глави II розділу 16)

Клініко-інструментальні характеристики вогнищевого неврологічного дефіциту, зумовленого ПМЛ, у пацієнтів з ВІЛ

Клінічним проявом ПМЛ є вогнищевий неврологічний дефіцит. Зазвичай захворювання починається зненацька і прогресує протягом декількох тижнів. Можливим є ураження будь-якої ділянки ЦНС. Найчастіше зміни локалізуються у потиличних частках (з можливими клінічними проявами геміанопсії, зорової агнозії), у лобових і тім'яних частках головного мозку (з можливими клінічними проявами афазії, геміпарезу, гемігіпестезії, апраксії), у ніжках мозочку та у білій речовині його півкуль (з можливими клінічними проявами мозочкової атаксії з ністагмом, інтенційним тремором, дисметрією, гіпотонією). Перші симптоми та ознаки часто проявляються як частковий неврологічний дефіцит (наприклад, слабкість однієї ноги), інтенсивність симптоматики з часом зростає і поширюється (з розвитком, наприклад, геміпарезу) із концентричним збільшенням зони ураження або поширенням ураження вздовж провідних шляхів мозку (білої речовини). Мультифокальний характер патології обумовлює відповідну клінічну картину з чіткими симптомами та ознаками (на відміну від дисциркуляторної енцефалопатії).

Розвиток демієлінізації із клінічним прогресуванням протягом декількох тижнів часто є ключем до діагнозу, оскільки інші вогнищеві ураження мозку внаслідок опортуністичних інфекцій – токсоплазмозний енцефаліт та первинна лімфома ЦНС – зазвичай прогресують впродовж декількох годин або днів, а інфаркт мозку розвивається ще швидше. Історія хвороби пацієнта, зокрема тест на ВІЛ, є важливою складовою при подальших обстеженнях. 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, але наявність судом спостерігають майже у 20% пацієнтів із ПМЛ, що свідчить про ураження, локалізовані безпосередньо біля кори головного мозку.

МРТ головного мозку з контрастним підсиленням підтверджує наявність виражених поодиноких або множинних уражень білої речовини у зонах мозку, відповідальних за наявний дефіцит на Т-2 зважених зображеннях, отриманих

в режимі інверсійного відновлення із пригніченням сигналу рідини, що виглядають як гіперінтенсивні (білі), а на T-1 зважених зображеннях – як гіпоінтенсивні (темні). Ознаки об'ємного утворення зі зміщенням серединних структур головного мозку та з перифокальним набряком відсутні. Накопичення контрастної речовини не характерно, відбувається лише частково та периферично у 10–15% випадків. Відхилення від такої характерної рентгенологічної картини можливе при запальній формі ПМЛ в умовах СВІС після початку АРТ.

Через декілька тижнів або місяців після початку АРТ можливим є виникнення ПМЛ з клінічними ознаками і рентгенологічними характеристиками, що відрізняються від таких при класичній ПМЛ, зокрема може спостерігатися нетипове контрастне підсилення, перифокальний набряк та ознаки об'ємного утворення головного мозку («ефект пухлини»), також можливим є прискорене клінічне прогресування захворювання. Захворювання з такою клінічною картиною називають запальною ПМЛ або ПМЛ-СВІС. Було відзначено випадки як «демаскування» прихованої ПМЛ, так і «парадоксального загострення» у пацієнтів із встановленим діагнозом ПМЛ.

При дослідженні зразків СМР відзначають незначне підвищення рівнів загального білку, рідко виявляють лімфоцитарний плеоцитоз, при цьому неспецифічні ознаки запального процесу зазвичай відсутні. Для виявлення ДНК JC-вірусу зразки СМР можуть бути досліджені за методом ПЛР. Отримання позитивного результату дослідження із тотожними результатами нейровізуалізації є основою для встановлення діагнозу. Позитивний результат дослідження відзначають у 70–90% пацієнтів, які не отримують АРТ, та у 60% пацієнтів на АРТ.

Додаток 11
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 1 пункту 3 глави II
розділу 16)

**Визначення клінічної картини
вогнищевого неврологічного дефіциту, зумовленого ПМЛ**

При обстеженні функції зорового аналізатора для виявлення геміанопсії слід звернути увагу на дослідження полів зору. Обстеження функції окорухових нервів допоможе виявити обмеження рухівочних яблук, диплопію, що може свідчити про залучення у процес структур стовбура мозку.

Перевірка м'язової сили, тону, глибоких рефлексів, виявлення стопних патологічних рефлексів допоможе у дослідженні функції пірамідної системи, ураження якої проявляється моно- та геміпарезами. Двобічне ураження кірково-ядерних шляхів призводить до псевдобульбарного синдрому. Можлива наявність розладів чутливості за провідниковим типом (гемігіпестезія). Характерними є когнітивні розлади різного ступеня тяжкості: від легкого порушення концентрації уваги до деменції, порушення вищих кіркових функцій у вигляді моторної та сенсорної афазії, апраксії, агнозії, аграфії, акалькулії.

Часто відзначають ураження білої речовини півкуль мозочка та його ніжок, що дебютує ністагмом, атаксією, інтенційним тремором, зниженням м'язового тону. Ознаками наявності процесу в потиличній ділянці є геміанопсія та зорова агнозія.

Ключем для клінічної діагностики мультифокальної демієлінізації є ураження перивентрикулярної білої речовини півкуль великого мозку, мозочка та його ніжок з клінічним прогресуванням протягом декількох тижнів.

Додаток 12
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 2 пункту 3 глави II
розділу 16)

**Дослідження головного мозку
за методом МРТ у пацієнтів з ПМЛ**

Мультифокальні вогнища демієлінізації краще за все візуалізуються в режимах T2 і FLAIR, де вони виглядають гіперденсивними, тоді як у режимі T1 вони гіподенсивні. Вогнища зазвичай не накопичують гадоліній та не мають мас-ефекту. У випадку запальної форми ПМЛ в умовах відновлення функцій імунної системи після початку АРТ (запальна ПМЛ, ПМЛ-СВІС) можливе часткове накопичення гадолінію у периферії вогнища. У типових випадках сіра речовина залишається інтактною, що свідчить про наявність лейкоенцефалопатії, а самі вогнища ураження зазвичай асиметричні.

Додаток 13
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 3 пункту 3 глави II
розділу 16)

Дослідження СМР у пацієнтів з ПМЛ

Запальні зміни ліквору (плеоцитоз) не є характерними. Часто спостерігають незначне підвищення рівня протеїну. Отримання позитивного результату дослідження на ДНК JC-вірусу за методом ПЛР у зразках СМР в поєднанні з характерними даними МРТ є підґрунтям для встановлення діагнозу ПМЛ. Негативний результат дослідження ліквору на ДНК JC-вірусу за методом ПЛР не виключає повністю діагнозу ПМЛ, але отримання позитивного результату може свідчити про наявність ПМЛ у пацієнта з ВІЛ.

Додаток 14
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних
інфекцій і супутніх інфекційних
захворювань у людей, які живуть
з ВІЛ»
(підпункт 3 пункту 3 глави II
розділу 18)

Клінічні прояви трох

Інкубаційний період зазвичай триває 3–17 днів, тривалість захворювання становить 2–4 тижні.

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.

У людей з ослабленим імунітетом висипання можуть бути нетиповими, зокрема дисемінованими, частіше зливними або частково зливними, інколи навіть некротичними.

Класифікація висипань при трох*

Стадія	Тривалість стадії	Характеристики стадії
Енантема		Іноді спочатку ураження утворюються на язичку 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	Ураження зазвичай стають пустульозними (заповненими непрозорою рідиною) – різко піднятими, зазвичай круглими і твердими на дотик (глибоко розташованими). Згодом, зазвичай у центрі ураження, утворюється заглиблення (пухирчатка). Пустули залишатимуться приблизно 5–7 днів, перш ніж почнуть покриватися кіркою.
Струп	7–14 днів	До кінця другого тижня пустули вкриваються кіркою і струпом. Струпи залишатимуться ще близько тижня, перш ніж почнуть відпадати.

Примітка: *це типова часова шкала, але вона може відрізнятися у людей, які живуть з ВІЛ.

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.

Порівняно до імунокомпетентних осіб, у людей з ослабленим імунітетом трох може мати атипові прояви або більш важкий перебіг захворювання (наприклад, сепсис, геморагічне захворювання, 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).

У людей з ослабленим імунітетом висипання слід розглядати як результат можливого впливу інших етіологічних факторів, а саме: оперізуючого герпесу, корости, контагіозного молюску, вірусу простого герпесу, ентеровірусної інфекції (ящуру), сифілісу, шанкру, венеричної лімфогранульоми та інших інфекцій зі шкірними проявами (наприклад, ендемічного грибового захворювання, нетуберкульозної мікобактерії), алергічних та медикаментозних висипань.

Для встановлення діагнозу у людей з ослабленим імунітетом, які звертаються з висипанням, медичні працівники мають зібрати анамнез з детальною історією сексуального здоров'я (кількість партнерів, сексуальні практики, захист від ПСШ, наявність ПСШ в анамнезі, планування вагітності), провести повне медичне обстеження та призначити відповідне лабораторне дослідження.

Додаток 15
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика, діагностика та
лікування опортуністичних інфекцій
і супутніх інфекційних захворювань
у людей, які живуть з ВІЛ»
(підпункт 6 пункту 3 глави II
розділу 18)

Відбір, зберігання і транспортування зразків для тестування на трох

1. Процедура забезпечення безпеки.

Необхідно забезпечити використання відповідних стандартних операційних процедур та навчання персоналу лабораторій щодо належного використання засобів індивідуального захисту, взяття, зберігання, пакування і транспортування зразків. Усі зразки, взяті для лабораторних досліджень, слід вважати потенційно інфекційними та поводитися з ними обережно. Слід вживати заходів для мінімізації ризику передавання інфекції у лабораторії, оцінюючи ризики під час тестування стандартних клінічних зразків, взятих у пацієнтів із підтвердженим або підозрюваним захворюванням на трох.

2. Зразки, які потрібно збирати.

Рекомендованим типом зразка для лабораторного підтвердження трох є матеріал зі шкірних висипань, зокрема мазки з поверхні ураження та/або ексудату з висипань або кірки висипань.

Слід одягнути відповідні засоби індивідуального захисту.

Необхідно інтенсивно протерти місце ураження тампоном для забезпечення належного взяття вірусної ДНК. Можна використовувати як сухі тампони, так і тампони, поміщені у середовище для транспортування вірусів. Зразки з двох уражень одного типу, бажано з різних ділянок тіла та різних за зовнішнім виглядом, потрібно зібрати в одну пробірку. Зразки уражень, кірки та везикулярну рідину не слід змішувати в одній пробірці. За наявності ресурсів, можна зібрати дві пробірки зразків, щоб мінімізувати ризик неякісного взяття зразків або інгібіторів, проте слід проводити тестування тільки зразків з однієї пробірки, а другу залишити на випадок отримання непереконливих результатів першого тесту.

Оскільки все ще триває розслідування поточного спалаху, за наявності дозволу відповідної ради з питань етики можна розглянути доцільність взяття додаткових типів зразків, враховуючи наявність достатніх лабораторних умов і медичної кваліфікації для їх безпечного збирання, оброблення і зберігання. До таких зразків можуть належати сеча, сперма, ректальні та/або урогенітальні мазки за наявності показань на основі клінічної картини, зокрема локалізації уражень. Зразок крові з ЕДТА може допомогти у виявленні вірусу трох, але він може не містити високої концентрації вірусу, що виявляється у зразках

з ураження, оскільки будь-яка віремія виникає на початку перебігу інфекції, зазвичай протягом продромального періоду, до моменту появи ураження шкіри. Доцільність проведення біопсії ураження під час макулярної стадії слід розглядати лише за клінічними показаннями. Її має проводити виключно персонал ЗОЗ з відповідною підготовкою. Зазначені додаткові типи зразків не призначені для стандартної діагностики, їх взяття не слід проводити поза межами дослідження.

3. Детальну інформацію щодо взяття і зберігання зразків наведено у таблиці нижче.

Взяття та зберігання зразків

Тип зразка	Матеріали для взяття зразка	Температура зберігання	Призначення
Матеріал зі шкірних висипань, включаючи: - мазки ексудату висипань; - кришки висипань; - кірки висипань	Зонд-тампони з наконечниками із дакрону або поліестеру з середовищем для транспортування вірусів або сухі	Зразок слід охолодити (при t 2–8 °C) або заморозити (при t –20 °C чи нижче) протягом однієї години після взяття; зберігання понад 7 днів – при t –20 °C чи нижче	Рекомендовано для діагностики
Ротоглотковий мазок	Зонд-тампони з наконечниками із дакрону або поліестеру з середовищем для транспортування вірусів або сухі	Див. вище	Рекомендовано для діагностики (за можливості) на додачу до зразків зі шкірних висипань
Ректальний та/або уrogenітальний мазок	Зонд-тампони з наконечниками із дакрону або поліестеру з середовищем для транспортування вірусів або сухі	Див. вище	Можна розглядати при проведенні досліджень (із врахуванням етичних настанов)
Сеча	Стерильний контейнер	Див. вище	Можна розглядати при проведенні досліджень (із врахуванням етичних настанов)
Сперма	Стерильний контейнер	Зберігання при кімнатній температурі протягом <1 години	Можна розглядати при проведенні досліджень

Тип зразка	Матеріали для взяття зразка	Температура зберігання	Призначення
		(далі – при $t -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ чи нижче)	(із врахуванням етичних настанов)
Цільна кров	Стерильна пробірка для взяття крові з ЕДТА	Див. вище	Можна розглядати при проведенні досліджень (із врахуванням етичних настанов)
Сироватка крові	Пробірки з гелем для відділення сироватки	Зберігання в холодильнику (при $t 2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$) або морозильній камері (при $t -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ чи нижче) протягом однієї години після взяття; зберігання понад 7 днів – при $t -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ чи нижче	Можна розглядати для проведення серологічних тестів як допоміжного методу діагностики або досліджень (із врахуванням етичних настанов)
Плазма крові	Стерильна пробірка для взяття крові з ЕДТА	Див. вище	Можна розглядати для проведення серологічних тестів як допоміжного методу діагностики або досліджень (із врахуванням етичних настанов)

4. Пакування та перевезення клінічних зразків.

Зразки слід зберігати в охолоджену або заморожену вигляді протягом години після взяття і транспортувати до лабораторії якомога швидше після взяття. Дотримання належних умов взяття та зберігання зразків під час транспортування відіграють важливу роль у точності результатів діагностичного тестування.

Для транспортування зразків встановлено відповідні правила поштових і кур'єрських перевезень. Зразки мають бути упаковані в три шари пакувального матеріалу, що відповідає вимогам до пакування Р650 для інфекційних субстанцій UN 3373 категорії В, для захисту від ушкоджень під час транспортування і забезпечення безпеки персоналу, який відповідає за транспортування та одержання/розпакування зразків. Перший шар з тришарової системи пакування становить кріосудина для зразка, другий шар – контейнер, що не пропускає рідину (це може бути пакет із застібкою або контейнер із пластика), і третій шар – тверде зовнішнє пакування (сумка-холодильник). Між кріосудинами та другим водонепроникним шаром має

розміщуватися абсорбуючий матеріал у кількості, достатній для поглинання всього об'єму зразків.

Транспортування зразків має відповідати всім впровадженим національним та/або міжнародним правилам, зокрема Типовим правилам ООН і будь-яким іншим відповідним правилам залежно від виду транспорту, який використовують.

При міжнародному транспортуванні ізолятів вірусів та вірусних культур вірусу трох їх слід пакувати і транспортувати згідно вимог для речовин категорії А, UN2814, «Інфекційна речовина, що впливає на людей».

Інформацію про вимоги до транспортування інфекційних речовин *див.* у документі «Настанови ВООЗ щодо правил транспортування інфекційних речовин, 2021–2022 рр.» (Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2021–2022).

5. Зберігання зразків.

Зразки, зібрані для проведення дослідження щодо наявності вірусу трох, слід помістити у холодильник (при t від 2 до 8 °C) або заморозити (при t –20 °C або нижче) впродовж однієї години після взяття. Якщо тривалість транспортування зразка для тестування перевищує 7 днів, зразки слід зберігати при температурі –20 °C або нижче. Для тривалішого зберігання зразків (>60 діб після взяття) рекомендована температура становить –70 °C. Слід уникати повторного заморожування-розморожування зразків, оскільки це може знизити їхню якість. Крім зазначених у додатку матеріалів для взяття зразка можуть знадобитись: контейнери для транспортування, мішки для взяття зразків і потрібне пакування, сумки-холодильники та холодкові елементи або сухий лід, стерильне обладнання для взяття крові (наприклад, голки, шприци і пробірки), етикетки та перманентні маркери, засоби індивідуального захисту і матеріали для деззараження поверхонь.

6. Методи та алгоритм лабораторного тестування.

Тестування на наявність вірусу трох повинен проводити у належним чином обладнаних лабораторіях персонал, що пройшов підготовку щодо відповідних технічних процедур із дотриманням техніки безпеки. Підтвердження інфекції вірусу трох ґрунтується на проведенні тесту методом ампліфікації нуклеїнових кислот із використанням полімеразної ланцюгової реакції (далі – ПЛР) у реальному часі або класичної ПЛР для виявлення унікальних послідовностей вірусної ДНК.

ПЛР можна використовувати окремо або у поєднанні з секвенуванням.

Зразки, в яких було виявлено ДНК вірусу трох методом ПЛР, мають зберігатися у лабораторіях при температурі нижче –70 °C для можливості проведення подальших досліджень (секвенування).

Таке дослідження як секвенування потрібне для визначення, які штами і субтипи поширені на тій чи іншій географічній території, яким чином вірус

розповсюджується, чи відбулися мутації у геномі вірусу, а також для встановлення шляхів імпорту збудника – з якої країни він походить. Результати цієї роботи публікують у відкритих базах даних, зокрема GISAID (глобальна наукова ініціатива, яка забезпечує відкритий доступ до геномних даних вірусів).

Для дослідження клінічних зразків людини у лабораторії необхідно використовувати реагенти, валідовані виробником.

ПЛР є оптимальним діагностичним методом дослідження з огляду на точність і чутливість. При дослідженні використовують вміст або покриви везикул/пустул чи кірки, можливе дослідження зразків біопсії шкіри. Дослідження зразків крові за методом ПЛР зазвичай не є визначальним методом через коротку тривалість вірусемії.

Застосування серологічних методів та методів виявлення антигену не рекомендовано для діагностики або дослідження випадків в умовах обмежених ресурсів, оскільки ортопоксвіруси серологічно перехресно реактивні, методи виявлення антигенів і антитіл не є підтверджувальними конкретно для трох.

7. Усі медичні відходи, які можуть містити вірус трох, мають бути утилізовані відповідно до конкретних лабораторних процедур та законодавства України.

8. Електронну мікроскопію можна використовувати для оцінювання зразка щодо наявності потенційного поксвірусу, але в умовах доступності молекулярних аналізів, наявності високого рівня технічних навичок та необхідного закладу цей метод зазвичай не використовують для діагностики поксвірусів.

9. Ізоляція вірусу не рекомендована як стандартна діагностична процедура; її слід проводити тільки у лабораторіях з наявністю відповідного досвіду та умов для нерозповсюдження (контейнменту). Оскільки такі методи не рекомендовано використовувати для стандартної діагностики, їхню специфіку не розглянуто у цьому документі.

10. Управління біологічними ризиками.

Усі лабораторні маніпуляції зі зразками, отриманими від пацієнтів із підозрюваним, ймовірним чи підтвердженим захворюванням на трох, рекомендовано проводити відповідно до підходу щодо оцінювання ризиків. Кожна лабораторія має проводити оцінювання ризиків на місцях (тобто на рівні установи). Під час маніпуляцій з біологічними зразками слід забезпечити дотримання основних вимог щодо біобезпеки із впровадженням посиленних заходів з контролю на основі результатів оцінювання ризиків на місцях. Інфікування МРХV може відбуватися на етапі оброблення зразка через забруднення матеріалу чи порушення процесів. Отже, для проведення клінічного тестування без розмноження вірусу на додачу до основних вимог рекомендовано

забезпечення посилених заходів з біологічної безпеки, включаючи наведене нижче:

1) зразки пацієнтів із підозрою на інфекцію трох необхідно обробляти у робочому боксі біологічної безпеки класу 1 або 2 до інактивації зразка. При роботі з належним чином інактивованими зразками використовувати бокси біологічної безпеки не потрібно;

2) спеціалісти лабораторії має використовувати відповідні засоби індивідуального захисту, особливо при роботі зі зразками перед інактивацією;

3) якщо проведення певної процедури потребує використання центрифуги, слід використовувати захисні чашки або герметичні ротори. При проведенні специфічних процедур, зокрема з утворенням аерозолів, слід розглянути доцільність застосування додаткових заходів контролю з урахуванням результатів оцінювання ризиків на місцях. Для отримання додаткової інформації щодо основних вимог біологічної безпеки та посилених заходів з контролю *див.* четверте видання Посібника з біобезпеки ВООЗ (WHO Biosafety Manual).
