



World Health
Organization

Клінічний протокол

діагностики, профілактики та
лікування криптококової інфекції у ВІЛ-
інфікованих дорослих, підлітків та
дітей

(Доповнення до консолідованого клінічного протоколу
використання антиретровірусних препаратів, 2016 р.)

березень 2019 р.

© World Health Organization 2018

Деякі права захищені. Ця публікація доступна за ліцензією «некомерційне авторство» (Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike) (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з вимогами цієї ліцензії, ви можете копіювати, розповсюджувати та адаптувати цю публікацію для некомерційних цілей, за умови, що публікація належним чином цитується, як зазначено нижче. При будь-якому використанні цієї публікації не повинно бути жодного припущення, що ВООЗ підтримує будь-яку конкретну організацію, продукт чи послугу. Використання логотипу ВООЗ не допускається. У разі адаптації цієї публікації ви повинні отримати відповідну ліцензію Creative Commons або аналогічну за змістом. При перекладі цієї публікації слід додати відповідне застереження разом із запропонованою цитатою: «Цей переклад не був створений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання є обов'язковим та автентичним виданням».

Будь-яке посередництво у спорах, що виникають у зв'язку з ліцензією, здійснюється відповідно до погоджувального регламенту Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Запропоноване цитування. Протокол діагностики, профілактики та лікування криптококової інфекції у ВІЛ-інфікованих дорослих, підлітків та дітей: доповнення до консолідованого протоколу застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Женева 2016 р: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 р. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0

Д

Продаж, права та ліцензування. Для придбання публікації ВООЗ, див. Використання та запитів на права та ліцензування, див.

к

Матеріали третіх сторін. Якщо ви бажаєте використати матеріали цієї публікації, такі як таблиці, малюнки або зображення, авторство на які належить третім сторонам, ви цілком відповідаєте за визначення необхідності цього дозволу та його отримання від власника авторських прав. Ризик претензій, що

г

і

виникають внаслідок порушення будь-якого компонента у цій публікації, що належить третій стороні, покладається виключно на користувача.

Загальні застереження. Позначки, що використовуються в цій публікації, і наведені в ній матеріали не відображають думки Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо правового статусу тієї чи іншої країни, території, міста або району або їхніх органів влади або щодо делімітації їхніх кордонів. Пунктирні лінії на географічних картах позначають приблизні межі, щодо яких повну згоду поки не досягнуто.

Згадка тих чи інших компаній або продуктів окремих виробників не означає, що Всесвітня організація охорони здоров'я підтримує чи рекомендує їх, віддаючи їм перевагу в порівнянні з іншими компаніями або продуктами аналогічного характеру, які не згадані в тексті. За винятком випадків, коли мають місце помилки і пропуски, назви патентованих продуктів виділяються початковими великими літерами.

Всесвітня організація охорони здоров'я прийняла всі розумні запобіжні заходи для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте, опубліковані матеріали поширюються без будь-яких прямих або опосередкованих можливих гарантій щодо їх правильності. Відповідальність за тлумачення і використання матеріалів лягає на користувачів. Всесвітня організація охорони здоров'я ні за яких обставин не несе відповідальності за збитки, пов'язані з використанням цих матеріалів.

Опубліковано у Нідерландах

Зміст

Визначення основних термінів

Подяки

1. Стислий огляд

2. Загальні відомості

2.1 Загальні відомості

2.2 Цільова аудиторія

2.3 Керівні принципи

3. Ключові рекомендації, обґрунтування та узагальнення фактичних даних

Діагностика криптококової хвороби

3.1.1 Загальні відомості і обґрунтування

3.1.2 Рекомендації для дорослих та підлітків

3.1.3 Рекомендації для дітей

3.2 Скринінг та профілактика криптококової хвороби

3.2.1 Загальні відомості і обґрунтування

3.2.2 Рекомендації для дорослих та підлітків

3.2.3 Рекомендації для дітей

Рекомендації з впровадження

3.2.5 Майбутнє дослідження

Схеми індукційної, консолідуючої та підтримуючої протигрибкової терапії

3.3.1 Загальні відомості і обґрунтування

3.3.2 Рекомендації

3.3.3 Схеми консолідуючої терапії

3.3.4 Підтримуюче лікування

3.3.5 Рекомендації з впровадження

Майбутнє дослідження

3.3.7 Лікування локалізованої хвороби, не пов'язаної з оболонкою мозку

3.3.8 Лікування вагітних

Додаткова терапія кортикостероїдами для лікування ВІЛ-асоційованого криптококового менінгіту

Короткий огляд та обґрунтування

Рекомендації

Профілактика, моніторинг на усунення токсичності амотерицину В

Принципи належної практики

Короткий огляд та обґрунтування

Моніторинг та лікування людей з криптококовим менінгітом

Моніторинг та лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску

Моніторинг відповіді на лікування криптококового менінгіту

Діагностичний підхід до стійких або рецидивуючих симптомів

Лікування рецидиву

Лікування запального синдрому відновлення імунітету, викликаного криптококовою інфекцією

Визначення часу початку АРТ

Короткий огляд та обґрунтування

Рекомендація

Міркування щодо впровадження

Припинення підтримуючого лікування флуконазолом (вторинна профілактика)

4. Проблеми та міркування, пов'язані із запровадженням рекомендацій

Загальний огляд

Доступ до діагностики

Доступ до лікарських препаратів

Освітня підготовка та навчання медичних працівників

5. Поширення, адаптація та впровадження рекомендацій

Додаток 1: Процес розробки Протоколу

Додаток 2: Короткий опис результативності діагностичних досліджень

Визначення основних термінів

Дорослий	Особа віком старше 19 років
Дитина	Особа віком від 0 до 9 років
Криптококова інфекція	Зростання грибів роду <i>Cryptococcus</i> у тілі, задокументоване безпосереднім зростанням в організмі (культура) або виявлене опосередковано (позитивний результат тестування на антиген у людини, яка раніше не мала криптококової хвороби, або фарбування тушшю). Культура з ознаками зростання або позитивний результат першого тестування на антиген зазвичай свідчить про активну фазу хвороби.
Криптококова хвороба	Інфікування грибами роду <i>Cryptococcus</i> , внаслідок чого порушується нормальне функціонування організму, про що свідчать симптоми та ознаки відхилення від норми.
Криптококома	Локалізоване щільне пухлиноподібне утворення, викликане зростанням криптококового організму та зв'язане з реакцією запалення; може бути внутрішньочерепним або позачерепним.
Менінгеальна хвороба	Хвороба, яка проявляється ознаками та симптомами порушень нервової системи, зокрема вражає менінгеальну оболонку мозку.
Неменінгеальна хвороба	Хвороба, яка не вражає головний мозок, а проявляється в одній ділянці тіла (локалізована форма) або на двох окремих ділянках тіла
Вид роду <i>Cryptococcus</i>	Найбільш розповсюдженим видом грибів роду в контексті ВІЛ-інфекції, є <i>Cryptococcus</i> повідомлення про інфекції, викликані видом

Прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції	Для дорослих, підлітків та дітей від п'яти років і старше прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції визначається кількістю клітин CD4 <200 кл/мм ³ або ознаками 3 або 4 клінічної стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ, які виявляються при першому зверненні за медичною допомогою. Вважається, що всі діти молодше п'яти років мають прогресуючу стадію ВІЛ при постановці діагнозу.
Підліток	Особа від 10 до 19 років
Позитивний аналіз на криптококовий антиген	Позитивний результат дослідження на наявність криптококового антигену у сироватці, плазмі або спинномозковій рідині. Позитивний результат тестування на наявність криптококового антигену у СМР вказує на криптококовий менінгіт.
Стойкі симптоми	Симптоми криптококової хвороби, які не минають після двох тижнів первинної протигрибкової індукційної терапії
Підвищений внутрішньочерепний тиск	Тиск відкриття спинномозкової рідини ≥ 20 см H ₂ O
Симптоми рецидиву	Симптоми криптококової хвороби, які відновлюються після повного зникнення внаслідок лікування першого епізоду криптококового менінгіту.
Субоптимальне лікування	Неналежна схема медикаментозного лікування, доза або тривалість індукційної, консолідаційної або підтримуючої терапії; може спричинятися лікарськими взаємодіями або лікарською резистентністю.
Стойка клінічна відповідь	Регресія клінічних симптомів та ознак протягом принаймні двох тижнів поспіль.

<p>Терапевтична невдача або мікробіологічний рецидив</p>	<p>Відсутність клінічної або мікологічної реакції організму людини, у якої запальний синдром відновлення імунітету не є єдиною причиною; включає осіб, які отримали оптимальне лікування але не змогли показати клінічної відповіді або не мали належної прихильності.</p>
--	--

Подяка

Група з розробки клінічного протоколу

Наступні особи брали участь у розробці цього протоколу у 2011 та 2015 роках.

Ploenchan Chetchotisakd (Університет Кхонкену, Таїланд); **Nelesh Govender** (Національний інститут інфекційних хвороб, Південна Африка); **Tom Harrison** (Лондонський університет Св. Георгія, Великобританія); **Tara Horvath** (методист робочої групи з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США); **Jonathan Kaplan** (Центри контролю та профілактики захворювань США); **Saye Khoo** (Університет Ліверпуля, Великобританія); **Nagalingeswaran Kumarasamy** (Центр досліджень та освіти з питань СНІДу Гаїтонде, Індія); **Lut Lynen** (Інститут тропічної медицини, Бельгія); **Graeme Meintjes** (Університет Кейптауна, Південна Африка); **Tammy Meyers** (лікарня Кріс Хані Барагванат, Південна Африка); **Neeraj Mohan**, Ініціатива з ВІЛ / СНІДу Фонду Клінтона, Індія); **Conrad Muzoora** (Університет науки і технології Мбарари, Уганда); **Peter Pappas** (Університет штату Алабама, Бірмінгем, США); **John Perfect** (Медичний центр університету Дьюка, США); **Benjamin Ryan Phelps** (Агентство США з міжнародного розвитку); **Emilia Rivadeneira** (Центри контролю та профілактики захворювань США); **Papa Salif Sow** (лікарня університету Дакару, Сенегал); **Yazdanpanah Yazdan** (Центральна лікарня Туркуєна, Франція).

Наступні особи сприяли розробці оновлених рекомендацій 2017 р.

Rosie Burton (Лікарі без кордонів, Південна Африка); **Mohamed Chakroun** (Навчальна лікарня Фатума Бургіба, Туніс); **Ploenchan Chetchotisakd** (Університет Кхонкену, Таїланд); **Tom Chiller** (Центри контролю та профілактики захворювань США); **Aleny Couto** (Міністерство охорони здоров'я, Мозамбік); **Lisa Frigati** (лікарня Тігерберг і університет Стелленбош, Південна Африка); **Nelesh Govender** (Національний інститут інфекційних хвороб, Південна Африка); **Joseph Jarvis** (Ботсвана-Гарвардське партнерство, Ботсвана); **Nagalingeswaran Kumarasamy** (Центр досліджень та освіти з питань СНІДу Гаїтонде, Індія); **Thuy Le** (відділення клінічних досліджень Оксфордського університету, В'єтнам); **Angela Loyse** (Лондонський університет Св. Георгія, Великобританія); **Graeme Meintjes** (Університет Кейптауна, Південна Африка), **Nandi Siegfried** (незалежний епідеміолог та методист робочої групи з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій, Південна Африка).

Члени зовнішньої групи рецензентів

Наступні особи здійснили рецензування протоколу та його проектів.

Sabrina Bakeera-Kitaka (Коледж медичних наук університету Макерере, Уганда); **Rui Bastos** (Програма боротьби зі СНІДом, Мозамбік); **Tihana Bicanic** (Лондонський університет Св. Георгія, Великобританія); **David Boulware** (Університет Міннесоти, США); **Mark Cotton** (Лікарня Тайгерберг, Південна Африка); **Jeremy Day** (Національні лікарня тропічних хвороб, В'єтнам); **Serge Paul Eholie** (Лікарня університету Трейхвіля, Кот-д'Івуар); **Brian Eley** (Університет Кейптауна, Південна Африка); **Martyn French** (Університет Західної Австралії, Австралія); **Tendani Gaolathe** (Національна програма боротьби зі СНІДом, Ботсвана); **Kalle Hoppu** (Інформаційний центр Пуазон, Фінляндія); **Prakash Jeena** (Університет Квазулу-Наталу, Південна Африка); **Haruna Jibril** (Лікарня принцеси Марини, Ботсвана); **David Lalloo** (Школа тропічної медицини в Ліверпулі, Велика Британія); **Sanjiv Lewin** (Лікарня медичного коледжу Св. Іоанна, Індія); **Tariro Azure Makadzange** (Лікарня загального профілю штату Массачусетс, США); **Barbara Marston** (Центри контролю та профілактики захворювань, США); **David Meya** (Інститут інфекційних хвороб, Уганда); **Romain Micol** (Інститут Пастера в Камбоджі); **Yunus Moosa** (Медична школа Нельсона Мандели, Південна Африка); **Jeremy Penner** (Університет Каліфорнії у Сан-Франциско та Кенійський науковий інститут медицини, Кенія); **Andrew Reid** (Школа медицини Університету Зімбабве); **Christine Ross** (Центри контролю за хворобами США); **Cao Thi Thanh Thuy** (Національна лікарня тропічних хвороб, В'єтнам); **Snigdha Vallabheneni** (Центри контролю та профілактики захворювань, США); **Joep van Oosterhout** (Центральна лікарня Королеви Єлизавети, Малаві); **José E. Vidal** (Інститут інфекційних хвороб ім. Еміліо Рібаса та університет Сан-Паулу, Бразилія).

Наступні особи є членами експертної групи, яка консультувала підрозділ ВІЛ ВООЗ стосовно ВІЛ у педіатрії. Надавалися рекомендації щодо перспектив застосування доказів для педіатричних популяцій.

Moherndran Archary (Департамент педіатрії та охорони здоров'я дітей, лікарня короля Едуарда VIII, Університет Квазулу-Наталь, Дурбан, Південна Африка); **Andrew Prendergast** (Інститут Блазард Лондонського університету королеви Марії, Лондон); **George Siberry** (Управління глобального координатор з питань СНІДу, Державний департамент США, Вашингтон, США); **Di Gibb** (Департамент клінічних досліджень при Лондонському університеті, Велика Британія); **Emilia Rivadeneira** (CDC, Атланта, США); **Shaffiq Essajee** (ЮНІСЕФ, Нью-Йорк, США).

Наступні особи брали участь у систематичних оглядах та оцінках підтверджуючих доказів.

Andrew T. Anglemeyer (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США); **Nathan Ford** (ВООЗ, департамент ВІЛ); **Andy Gray** (Університет Квазулу Наталу, Південна Африка); **Mary Louise Lindegren** (Інститут глобального здоров'я Вандербільда, США); **Chantal Migone** (ВООЗ, департамент ВІЛ); **Basile Njei** (Університет Коннектикуту, США); **George Rutherford**, (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США); **Zara Shubber** (Коледж Імперіал, Лондон, Велика Британія); **Alicen Spaulding** (Університет Міннесоти, США); **Mark Tenforde** (Університет Вашингтону, Школа громадського здоров'я, Сієтл, США); **Ingrid Eshun-Wilson** (Університет Стелленбоша, Південна Африка).

Персонал і консультанти ВООЗ

Philippa Easterbrook та **Nathan Ford** здійснювали загальну координацію розробки цього Протоколу під керівництвом **Meg Doherty** та за підтримки **Chantal Migone** (ВООЗ, департамент ВІЛ); **Monica Roy** та **Snigdha Vallabheneni** (Центри контролю та профілактики захворювань, США) зробили основний внесок у написання Протоколу та дослідження. У подальшій розробці та оновленні Протоколу взяли участь: **Rachel Beanland**, **Shaffiq Essajee**, **Martina Penazzato** та **Marco Vitoria** (ВООЗ, департамент ВІЛ); **Masaya Kato** (Офіс ВООЗ у В'єтнамі); **Frank Lule** (регіональне бюро ВООЗ в Африці); **Lulu Muhe** (Департамент охорони здоров'я матері, дитини та підлітків, ВООЗ); **Omar Sued** (Регіональне бюро ВООЗ Американського континенту).

Фінансування

Розробка цього протоколу фінансована ВООЗ за рахунок Надзвичайного плану Президента США у наданні допомоги у зв'язку зі СНІДом на підставі угоди про співробітництво з Центрами з контролю та профілактики захворювань Сполучених Штатів та за підтримки агентства США з міжнародного розвитку.

1. Резюме

Криптококова хвороба – це опортуністична інфекція, яка виникає в першу чергу у людей на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції і є серйозною причиною захворюваності та смертності. Найбільш поширеним проявом криптококової інфекції є криптококовий менінгіт з близько 15% всіх смертей, пов'язаних зі СНІДом у світі, три чверті з яких припадає на Центральну Африку. За оцінками, у 2014 році серед 223 100 випадків криптококового менінгіту у людей, які живуть з ВІЛ, 181 100 закінчилися смертю. Менш поширені прояви криптококової хвороби включають захворювання легенів і шкіри, ураження лімфатичних вузлів і кісток. Криптококова хвороба значно менш поширена серед дітей з ВІЛ, навіть у регіонах з високим тягарем захворювання серед дорослих.

У протоколі містяться рекомендації та поради на основі належних практик щодо оптимального підходу до діагностування криптококового менінгіту, стратегії профілактики інвазійних проявів криптококової хвороби за допомогою тестування на наявність антигенів криптококу та профілактичної терапії флуконазолом, схем лікування криптококового менінгіту комбінованими протигрибковими препаратами, профілактики, моніторингу та лікування лікарської токсичності амфотерицину В, рекомендацій проти додаткової терапії системними кортикостероїдами та порад щодо початку антиретровірусної терапії (АРТ).

Представлені рекомендації були сформульовані під час низки засідань групи з розробки Протоколу на основі системної оцінки клінічних доказів. Для визначення достовірності доказів використовувався підхід GRADE (система градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій). Додаткові фактори включають використання ресурсів та витрати, пов'язані з впровадженням рекомендацій, цінності та уподобання пацієнтів та постачальників медичних послуг. Принципи належної практики були сформульовані групою з розробки Протоколу на основі їхнього знання оптимального підходу до клінічного лікування криптококової інфекції в умовах обмежених ресурсів.

Цільовою аудиторією цієї публікації є керівники програм протидії ВІЛ, політики, національні дорадчі ради з питань лікування та медичні працівники, які надають допомогу ЛЖВ в умовах обмежених ресурсів з високим тягарем криптококової хвороби. Крім того, цей Протокол спрямований на партнерів, які підтримують впровадження ВІЛ послуг, та організацій, що надають технічну та фінансову підтримку програмам з догляду та лікуванню ВІЛ-інфікованих у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

Рекомендації

Діагностика криптококового менінгіту

1.

Для дорослих, підлітків та дітей, що живуть з ВІЛ, у разі підозри на перший епізод криптококового менінгіту в якості бажаного діагностичного підходу рекомендується невідкладно зробити спинномозкову пункцію з виміром тиску відкриття спинномозкової рідини (СМР) та оперативно провести тестування на наявність криптококового антигену.

Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

В залежності від ситуації рекомендується наступний діагностичний підхід:

А. У разі прямого доступу до проведення спинномозкової пункції та відсутності протипоказань:

i)

У разі доступу до проведення тесту на криптококовий антиген (імунохроматографічний аналіз або реакція латекс-аглютинації) та отримання результатів у короткий термін (менш ніж за 24 години):

Спинномозкова пункція зі швидким тестом на криптококовий антиген у СМР є бажаним діагностичним підходом.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

ii)

У разі відсутності доступу до проведення тесту на криптококовий антиген та /або можливості отримати швидкі результати:

Спинномозкова пункція із забарвленням тушшю є бажаним діагностичним підходом.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

В. У разі відсутності прямого доступу до проведення спинномозкової пункції та наявності клінічних протипоказань до її проведення: ^a

i)

У разі доступу до проведення тесту на криптококовий антиген та можливості отримання результатів у короткий термін (менш ніж за 24 години):

Швидкі тести на наявність криптококового антигену у сироватці, плазмі або цільній крові є бажаними діагностичними підходами.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

ii)

При неможливості провести тест на криптококовий антиген та/або отримати швидкі результати:

Належним підходом є невідкладне направлення пацієнта на подальше дослідження та лікування.

Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

^a Протипоказання включають значну коагулопатію або підозрюване об'ємне новоутворення на основі ознак вогнищевих симптомів нервової системи (за винятком паралічу VI черепного нерву) або повторних судом, при можливості, підтверджених комп'ютерною томографією. Підвищений внутрішньочерепний тиск не є протипоказанням до спинномозкової пункції при криптококовому менінгіті або підозрі на нього. Інші протипоказання включають значну деформацію хребта і відмову пацієнта після отримання повної інформованої згоди.

Профілактика і скринінг

Основоположний принцип

Скринінг на криптококовий антиген є оптимальним підходом у використанні ресурсів громадської системи охорони здоров'я для визначення ризику прогресування хвороби при лікуванні людей, яким ВІЛ на пізній стадії діагностовано при первинному зверненні.

Рекомендації

Скринінг ^a на криптококовий антиген з наступною запобіжною протигрибковою терапією рекомендується для осіб з позитивним результатом скринінгу з метою профілактики розвитку інвазійної криптококової хвороби до початку або

відновлення АРТ для ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків з кількістю CD4 <100 кл/мм³ (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності*) та може розглядатися для порогової кількості CD4 <200 кл/мм³ (*умовна рекомендація; докази помірної достовірності*).

При неможливості провести скринінг на криптококовий антиген ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам з кількістю CD4 <100 кл/мм³ рекомендовано провести первинну профілактику флуконазолом (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності*) та розглянути таку можливість для порогової кількості CD4 <200 кл/мм³ (*умовна рекомендація; докази помірної достовірності*).

Скринінг і первина профілактика не рекомендовані дітям через низьку розповсюдженість криптококового менінгіту у цій віковій групі.

Принцип належної практики: всіх ВІЛ-інфікованих осіб з позитивним результатом на криптококовий антиген слід уважно обстежити на криптококовий менінгіт та, при необхідності, провести спинномозкову пункцію з дослідженням СМР та тест на криптококовий антиген (або забарвлення тушшю, якщо тестування недоступне) для виключення активної фази криптококової хвороби.

Лікування криптококового менінгіту

Індукційна терапія

Для індукційної терапії рекомендована наступна схема:

Для дорослих, підлітків та дітей, короткотерміновий курс (один тиждень) індукційної терапії з амфотерицином В дезоксіхолом (1.0 мг/кг/день) та флуцитозиним (100 мг/кг/день з розділенням на 4 дози щодня), після чого впродовж одного тижня флуконазол (1200 мг/день для дорослих, 12 мг/кг/день для дітей та підлітків до максимальної дози у 800 мг на добу) є рекомендованим варіантом лікування криптококового менінгіту у людей, які живуть з ВІЛ (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих, докази низької достовірності для дітей та підлітків*). Наступні схеми індукційної терапії рекомендуються, як альтернативні варіанти залежно від наявності ліків:

- Два тижні флуконазол (1200 мг/день для дорослих, 12 мг/кг/день для дітей та підлітків) + та флуцитозиним (100 мг/кг/день з розділенням на 4 дози щодня) (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності*).
- Два тижні амфотерицин В дезоксіхолом (1.0 1.0 мг/кг/день) + флуконазол (1200 мг/день для дорослих, 12 мг/кг/день для дітей та підлітків до

максимальної дози у 800 мг на добу) *(настійна рекомендація, докази помірної достовірності)*.

Консолідуюча терапія

Флуконазол (800 мг/день для дорослих, 6-12 мг/кг/день для дітей та підлітків до максимальної дози у 800 мг на добу) рекомендований для консолідуючої фази (впродовж 8 тижнів після індукційної фази) *(настійна рекомендація, докази низької достовірності)*.

Підтримуюча терапія (або вторинна профілактика)

Флуконазол (200 мг/день для дорослих, 6-12 мг/кг/день для дітей та підлітків) рекомендований для підтримуючої фази *(настійна рекомендація, докази високої достовірності)*.

Примітка: слід скористатися мінімальним пакетом заходів з попередньої гідратації та поповнення електролітів, контролю та лікування токсичності для мінімізації токсичності під час індукційної фази лікування схемами з амфотерицином В та флуцитозином.

Використання допоміжної терапії кортикостероїдами для лікування криптококового менінгіту

Регулярне використання допоміжної терапії кортикостероїдами у лікуванні ВІЛ-асоційованого криптококового менінгіту у дорослих, підлітків та дітей не рекомендується *(настійна рекомендація, докази високої достовірності для дорослих та підлітків, докази помірної достовірності для дітей)*.

Час початку АРТ

Негайний початок АРТ для ВІЛ-інфікованих дорослих, підлітків та дітей з криптококовим менінгітом не рекомендується через підвищений ризик смертності, АРТ слід відкласти на 4-6 тижнів від початку протигрибкового лікування.

(Настійна рекомендація, докази низької достовірності для дорослих і дуже низької достовірності для дітей)

Принципи належної практики

Профілактика, моніторинг та подолання токсичності амфотерицину В

Безпечне введення амфотерицину В має бути пріоритетним і може вимагати направлення до медичного закладу з доступом до мінімального пакету послуг профілактики, моніторингу та лікування токсичності. Для мінімізації важких проявів токсичності, пов'язаної з амфотерицином В, особливо гіпокаліємії, нефротоксичності та анемії, необхідно забезпечити мінімальний пакет профілактики, моніторингу та лікування токсичністю (таблиця 2).

Моніторинг та лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску

Моніторинг підвищеного внутрішньочерепного тиску

ВІЛ-інфікованим дорослим, підліткам та дітям з підозрою на криптококовий менингіт слід провести початкову і через короткий час повторну спинномозкову пункцію з вимірюванням тиску відкриття СМР для встановлення можливого підвищеного внутрішньочерепний тиску незалежно від наявності його симптомів або ознак.

Лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску

- Терапевтична спинномозкова пункція: зменшить тиск шляхом відкачки СМР достатнього обсягу для зниження тиску до <20 см H_2O або до зниження на половину базового рівня у разі дуже високих показників.^a
- Стійкість або рецидив симптомів або ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску повинні визначати частоту наступних терапевтичних спинномозкових пункцій. Для осіб зі стійкими симптомами підвищеного внутрішньочерепного тиску слід проводити спинномозкову пункцію (з вимірюванням тиску відкриття СМР, при необхідності) та відкачкою СМР щодня, доки не зникнуть симптоми або тиск відкриття буде нормальним протягом, принаймні, двох днів.

^a Немає даних щодо максимального обсягу СМР, який можна відкачати за одну СМП. Тиск відкриття СМР можна повторно міряти після відкачки кожних 10 мл рідини. Зазвичай, для значного зниження тиску відкриття достатньо 20–25 мл.

Моніторинг реакції на лікування

- Клінічну відповідь (у тому числі зникнення або рецидив лихоманки, головного болю, симптомів та ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску) слід оцінювати щодня протягом перших двох тижнів індукційної терапії.
- У країнах з низьким або середнім рівнем доходів серед осіб зі стійкою клінічною відповіддю не рекомендується рутинна практика проведення повторної СМП після завершення індукційної терапії для оцінки реакції на протигрибкове лікування (посів СМР та тест СМР на наявність криптококового антигену) або проведення дослідження сироватки або плазми на криптококовий антиген.

Діагностичний підхід до стійких або рецидивних симптомів

Для осіб із стійкими або рецидивними симптомами рекомендується наступний діагностичний підхід для встановлення потенційних першопричин:

- a. Огляньте анамнез пацієнта для виявлення свідчень терапевтичної невдачі внаслідок (1) неналежної схеми прийому препаратів, дози або тривалості лікування, (2) поганої прихильності до консолідуючої та підтримуючої терапії флуконазолом або (3) резистентності до флуконазолу у осіб, які раніше проходили тривале лікування флуконазолом.
- b. Проведіть СМП з вимірюванням тиску відкриття для встановлення наявності або відсутності підвищеного внутрішньочерепного тиску та дослідження СМР з іншими необхідними дослідженнями для виключення супутніх захворювань.^b
- c. Розгляньте парадоксальний викликаний криптококом запальний синдром відновлення імунітету після виключення інших причин рецидивних симптомів серед осіб на АРТ.
- d. Відправте СМР на тривалий посів (два тижні інкубаційного періоду) або зробіть це повторно.

^a Слід розглянути інші хвороби, які можуть проявлятися симптомами та ознаками, схожими на криптококовий менінгіт (наприклад, вірусний, бактеріальний або туберкульозний менінгіт). При можливості, у разі підозри слід провести тестування на чутливість до флуконазолу в національній референтній лабораторії (рецидив, підтверджений позитивним результатом посіву, незважаючи на прихильність до лікування флуконазолом).

Лікування рецидиву

Для осіб, у яких діагностовано рецидив криптококового менінгіту рекомендуються наступні кроки:

- Розпочніть або відновіть індукційну терапію згідно з рекомендаціями, описаними у розділі 3.3.
- Знизьте внутрішньочерепний тиск за допомогою терапевтичної СМПГ (див. розділ 3.6.1).
- Посильте прихильність.

Якщо АРТ ще не починалося, рекомендується розпочати його через 4–6 після початку протигрибкової терапії (див. розділ 3.7 з рекомендацій щодо часу початку АРТ).

2. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

Зростання доступу до АРТ змінило прогноз для людей, що живуть з ВІЛ, у країнах з низьким або середнім рівнем доходів. Розширення послуг тестування та лікування ВІЛ сприяло тому, що за період 2005-2016 років від ВІЛ-асоційованих захворювань помирають майже на 50% менше людей (1). Незважаючи на прогрес, практично половина ЛЖВ вперше звертаються до лікаря на пізніх стадіях хвороби (2–4), і багато людей продовжують помирати від опортуністичних інфекцій (5,6).

Криптококова хвороба є однією з найсерйозніших опортуністичних інфекцій серед людей на пізній стадії ВІЛ і одна з головних причин смертності (7–10). Криптокок, який є збудником криптококової хвороби, зустрічається повсюди у світі (10). Збудник потрапляє в організм через вдихання, але рідко призводить до серйозних інвазійних захворювань серед загальної популяції. Вважається, що клінічно значуща інвазійна хвороба виникає, в першу чергу, внаслідок реактивації латентної інфекції серед осіб з ослабленим імунітетом, таких як люди, ЛЖВ, через місяці і навіть роки після контакту зі збудником (11).

Найбільш поширеним проявом інфекції, що становить 70–90% ВІЛ-асоційованих криптококових захворювань, є криптококовий менінгіт. За оцінками, у 2014 році серед 223 100 випадків криптококового менінгіту у людей, які живуть з ВІЛ, 181 100 закінчилися смертю. 15% смертей від ВІЛ-асоційованих інфекцій у світі пов'язані з криптококовим менінгітом (10). Менш поширені прояви криптококової хвороби включають ураження легенів і шкіри,

лімфатичних вузлів і кісток (12). Криптококова хвороба значно менш поширена серед дітей з ВІЛ (13,14), навіть у регіонах з високим тягарем захворювання серед дорослих (15).

Показники смертності від криптококового менінгіту залишається найвищими в країнах з низьким рівнем доходу. За оцінками, показник щорічної смертності серед людей, які живуть з ВІЛ і лікуються від криптококового менінгіту, становить 70% у країнах з низьким рівнем доходу порівняно з 20–30% у країнах з високим рівнем доходу (10). Основною причиною такої високої смертності є пізня діагностика, в основному внаслідок обмеженого доступу до спинномозкової пункції, та швидкого діагностичного аналізу. Подальшими факторами є обмежений доступ і висока вартість протигрибкових препаратів першої лінії (16). Іншим важливим чинником смертності є обмежена здатність країн з низьким рівнем доходу контролювати та долати лікарську токсичність та часті ускладнення, такі як підвищений внутрішньочерепний тиск та запальний синдром відновлення імунітету, пов'язаного з криптококовим менінгітом та АРТ (17–20).

Підхід системи охорони здоров'я, спрямований на профілактику, ранню діагностику та покращене лікування криптококової хвороби і її ускладнень, є надзвичайно важливим для зменшення випадків хвороби та зв'язаної з нею смертністю від криптококового менінгіту у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

У грудні 2011 року ВООЗ вперше опублікував документ з оперативними порадами стосовно діагностики, профілактики та лікування криптококової хвороби (21). Досягнення останніх років створили можливості для покращення профілактики, діагностики та лікування криптококової хвороби у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Серед них:

- Дані у підтримку ефективності скринінгу на криптококовий антиген для виявлення ЛЖВ, яким може допомогти цільова запобіжна терапія флуконазолом для запобігання інвазійних захворювань і смерті;
- Свідчення у підтримку цінності первинної профілактики флуконазолом в умовах неможливості провести скринінгу на криптококовий антиген;
- Дані у підтримку переваги короткострокової схеми індукційної терапії амфотерицином В і флуцитозином в умовах обмежених ресурсів;

- Свідчення у підтримку переваги флуцитозину (у порівнянні з флуконазолом) як другого препарату вибору в комбінації з амфотерицином В для лікування криптококового менінгіту;
- Свідчення щодо оптимального часу початку АРТ у осіб з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом; та
- Рекомендації ВООЗ стосовно якомога скорішого призначення АРТ усім ЛЖВ після отримання діагнозу та лікування ВІЛ на пізніх стадіях.

2.1 Мета

Метою цього Протоколу є надання оновлених, документально підтверджених рекомендації з окресленням підходу системи охорони здоров'я до профілактики, діагностики та лікування криптококової хвороби серед дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, з особливою увагою до умов з обмеженими ресурсами та високим тягарем криптококової хвороби.

2.2 Цільова аудиторія

Цільовою аудиторією цієї публікації є керівники програм протидії ВІЛ, політики, національні дорадчі ради з питань лікування та медичні працівники, які надають допомогу ЛЖВ в умовах обмежених ресурсів з високим тягарем криптококової хвороби.

2.3 Керівні принципи

Розробка цього Протоколу базувалася на наступних принципах, які повинні лягти в основу впровадження наданих рекомендацій. Протокол ґрунтується на підході системи охорони здоров'я у розширенні використання антиретровірусних препаратів (АРВП) разом з безперервністю заходів профілактики, лікування та догляду за ВІЛ-інфікованими.

- Ранній початок АРТ, незважаючи на кількість CD4 або імунний статус (принцип «лікувати всіх») є найважливішою профілактичною стратегією для зменшення розповсюженості опортуністичних інфекцій.
- Рання діагностика та негайний початок оптимальної протигрибкової терапії є визначальним чинником для виживання та покращення

клінічних наслідків для нервової системи серед людей з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом.

- Після виявлення криптококової хвороби людей слід негайно направляти на ВІЛ-тестування для скорішого діагностування ВІЛ-інфекції, постановки на облік і початку АРТ.
- Початок АРТ для осіб, які живуть з ВІЛ і отримали позитивний результат скринінгу на криптококовий антиген, слід відкласти на два тижні.
- У разі підтвердження діагнозу криптококового менінгіту АРТ слід відкласти на 4-6 тижнів для запобігання потенційно небезпечного для життя запального синдрому відновлення імунітету у центральній нервовій системі.

Рекомендації Протоколу слід запроваджувати з урахуванням місцевих умов, у тому числі епідеміології ВІЛ, тягаря криптококової хвороби, розповсюдженості інших супутніх захворювань, доступу до лабораторної діагностики та моніторингу криптококової хвороби, доступу до препаратів для лікування, організації та спроможності системи охорони здоров'я та прогнозованої ефективності витрат.

Додаток 1 узагальнює методи розробки цього Протоколу.

3 Ключові рекомендації, обґрунтування та узагальнення фактичних даних

Діагностика криптококової хвороби

Рання діагностика та лікування криптококового менінгіту є ключем для зниження показників смертності від криптококової хвороби. Лікарі повинні бути готові підозрювати криптококовий менінгіт серед людей на пізніх стадіях ВІЛ. Країнам слід віддавати пріоритет швидким діагностичним дослідженням на наявність криптококового антигену, в першу чергу імунохроматографічному аналізу з використанням СМР, сироватки, плазми та цільної крові.

Рекомендації

Для дорослих, підлітків та дітей, що живуть з ВІЛ, у разі підозри на перший епізод криптококового менінгіту в якості бажаного діагностичного підходу рекомендується невідкладно зробити спинномозкову пункцію з виміром тиску відкриття спинномозкової рідини (СМР) та оперативно провести тестування на наявність криптококового антигену.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

В залежності від ситуації рекомендується наступний діагностичний підхід:

А. У разі прямого доступу до проведення спинномозкової пункції та відсутності протипоказань:

i) У разі доступу до проведення тесту на криптококовий антиген (імунохроматографічний аналіз або реакція латекс-аглютинації) та отримання результатів у короткий термін (менш ніж за 24 години):

Спинномозкова пункція зі швидким тестом на криптококовий антиген у СМР є бажаним діагностичним підходом.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

ii) У разі відсутності доступу до проведення тесту на криптококовий антиген та /або можливості отримати швидкі результати:

Спинномозкова пункція із забарвленням тушшю є бажаним діагностичним підходом.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей)

В. У разі відсутності прямого доступу до проведення спинномозкової пункції та наявності клінічних протипоказань до її проведення: ^a

i) У разі доступу до проведення тесту на криптококовий антиген та можливості отримання результатів у короткий термін (менш ніж за 24 години):

Швидкі тести на наявність криптококового антигену у сироватці, плазмі або цільній крові є бажаними діагностичними підходами.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей).

ii) При неможливості провести аналіз на криптококовий антиген та/або отримати швидкі результати:

Належним підходом є невідкладне направлення пацієнта на подальше дослідження та лікування.

(Настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих та підлітків, докази низької достовірності для дітей).

^a Протипоказання включають значну коагулопатію або підозрюване об'ємне новоутворення на основі ознак вогнищевих симптомів нервової системи (за винятком паралічу VI черепного нерву) або повторних судом, при можливості, підтверджених комп'ютерною томографією. Підвищений внутрішньочерепний тиск не є протипоказанням до спинномозкової пункції при криптококовому менінгіті або підозрі на нього. Інші протипоказання включають значну деформацію хребта і відмову пацієнта після отримання повної інформованої згоди

Таблиця 1: Підсумок підходу до діагностики криптококового менінгіту

Спинномозкова пункція зроблена		СМП не зроблена або є протипоказання
Можливість зробити швидкий тест на криптококовий антиген	Криптококовий антиген у СМП (бажано провести імунохроматографічний аналіз)	Криптококовий антиген у сироватці, плазмі або цільній крові (бажано провести імунохроматографічний аналіз або реакцію латекс-аглютинації)
Немає можливості зробити швидкий тест на криптококовий антиген	Забарвлення СМП тушшю	Негайне направлення на подальші дослідження

3.1.1 Загальні відомості та обґрунтування

Традиційний підхід до діагностики криптококового менінгіту потребує зробити СМП із забарвленням СМП тушшю, провести тест на наявність криптококового антигену або посів СМП. Група з розробки Протоколу проаналізувала свідчення результативності (чутливість, специфічність та прогностичну

цінність) трьох видів дослідження на наявність криптококового антигену (реакція латекс-аглютинації та імунохроматографічний аналіз) та забарвлення СМР тушшю у порівнянні з посівом СМР або іншими тестами, які вважаються золотим стандартом виявлення криптококового антигену, серед учасників з підозрою або підтвердженою криптококовою хворобою.

Додаток 2 узагальнює чутливість та специфічність всіх досліджень у різних популяціях відносно досліджень, які бралися для порівняння.

3.1.2 Рекомендації для дітей та дорослих

Рекомендації щодо бажаного використання швидких тестів на наявність криптококового антигену в СМР, сироватці, плазмі або цільній крові (залежно від можливості провести спинномозкову пункцію) базувалися на значно більшій чутливості та специфічності цих швидких тестів порівняно із забарвленням СМР тушшю, а також той факт, що швидке тестування менше залежить від навичок медичного працівника. Імуноферментний аналіз на наявність криптококових антигенів не був включений у рекомендований перелік через його вартість і вимоги до оснащення лабораторної для його проведення. Щодо швидкого тестування наявності криптококових антигенів імунохроматографічний аналіз має ряд переваг перед реакцією латексної аглютинації: він швидко (<10 хвилин) дає результат, не вимагає спеціальної підготовки для проведення та тлумачення результату і може виконуватися на мінімальному лабораторному обладнанні і без зберігання у холодильнику. Дані про ефективність швидкого тестування на наявність криптококового антигену наразі обмежені у деяких популяціях, таких як діти або люди з ізольованою хворобою легень.

Тест на криптококовий антиген у сироватці або плазмі рекомендується, як початковий варіант діагностики в умовах обмеженого доступу або протипоказань до СМГ для скорішого підтвердження діагнозу та початку протигрибової терапії. Діагностика на основі тестування наявності криптококових антигенів у сироватці крові, плазмі або цільній крові не повинна замінювати необхідність проведення СМГ з дослідженням СМР, оскільки це полегшує контроль внутрішньочерепного тиску, що є важливою умовою для виживання (22).

Використання недорогих швидких тестів у країнах з низьким та середнім рівнем доходу з обмеженими технічними навичками та лабораторною інфраструктурою полегшують оперативну діагностику та сприяють початку

протигрибкової терапії. В регіонах з помірною або високою поширеністю ВІЛ слід підтримувати високий рівень вірогідності криптококового менінгіту

Слід знизити вартість тестування на наявність криптококового антигену для того, щоб зробити його більш доступними в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Країни повинні розробити плани для розширення доступу до швидкого тестування на наявність криптококових антигенів, залежно від тягаря криптококової хвороби. Інфраструктура охорони здоров'я та наявні ресурси визначатимуть повноту доступу.

3.1.3 Рекомендації для дітей

Дані про точність діагностичних тестів серед дітей обмежені, а імунохроматографічний аналіз у дітей не оцінювався. Проте, обмежені дані ретроспективних спостережних когортних досліджень свідчать про те, що діагностична результативність у дітей подібна показникам у дорослих (23,24). Таким чином, рекомендації для дорослих поширюються на дітей.

3.2 Скринінг та профілактика криптококової хвороби

Основоположний принцип

Скринінг на криптококовий антиген є оптимальним підходом у використанні ресурсів громадської системи охорони здоров'я для визначення ризику прогресування хвороби при лікуванні людей, яким ВІЛ на пізній стадії діагностовано при первинному зверненні.

Рекомендації

Скринінг ^a на криптококовий антиген з наступною запобіжною протигрибковою терапією рекомендується для осіб з позитивним результатом скринінгу з метою профілактики розвитку інвазійної криптококової хвороби до початку або відновлення АРТ для ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків з кількістю CD4 <100 кл/мм³ (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності*) та може розглядатися для порогової кількості CD4 <200 кл/мм³ (*умовна рекомендація; докази помірної достовірності*).

При неможливості провести скринінг на криптококовий антиген ВІЛ-інфікованим дорослим та підліткам з кількістю CD4 <100 кл/мм³ рекомендовано провести первинну профілактику флуконазолом (*настійна*

рекомендація, докази помірної достовірності) та розглянути таку можливість для порогової кількості CD4 <200 кл/мм³ (*умовна рекомендація; докази помірної достовірності*).

Скринінг і первина профілактика не рекомендовані дітям через низьку розповсюдженість криптококового менінгіту у цій віковій групі.

Всіх ВІЛ-інфікованих осіб з позитивним результатом на криптококовий антиген слід уважно обстежити на криптококовий менінгіт та, при необхідності, провести спинномозкову пункцію з дослідженням СМР та тест на криптококовий антиген (або забарвлення тушшю, якщо тестування недоступне) для виключення активної форми криптококової хвороби..

3.2.1 Загальні відомості і обґрунтування

Ранній початок АРТ залишається найважливішою профілактичною стратегією для зменшення захворюваності на криптококову хворобу та пов'язану з нею високу смертність. Проте, багатьом ВІЛ-інфікованим ставлять діагноз криптококової хвороби лише на розвинутій стадії ВІЛ. Тому альтернативні підходи до запобігання розвитку криптококової інфекції є важливим компонентом боротьби з ВІЛ на пізніх стадіях.

У попередньому протоколі ВООЗ рекомендували скринінг криптококового антигену серед всіх ВІЛ-інфікованих осіб з кількістю CD4 <100 кл/мм³ для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку інвазійної криптококової хвороби. Альтернативний підхід з надання первинної профілактики флуконазолом для цих осіб не рекомендувався, за винятком випадків можливої тривалої затримки початку або відновлення у АРТ.

Зростаюча кількість свідчень наразі підтримує клінічну користь та витратну ефективність скринінгу криптококових антигенів. Рандомізоване дослідження в Танзанії та Замбії охопило 1999 наївних ВІЛ-інфікованих дорослих, які живуть з ВІЛ і мають кількість CD4 <200 кл/мм³. В умовах клініки вони отримували розширене лікування, у тому числі скринінг на криптококовий антиген та запобіжну протигрибкову терапію для тих, хто отримав позитивний результат скринінгу. Важливо, що була надана додаткова підтримка з боку громади, у тому числі надання АРТ та консультування з прихильності для експериментальної групи. В рамках дослідження повідомлялося про зниження смертності на 28% (13% проти 18%) серед осіб, які отримували розширене лікування порівняно із стандартним лікуванням (25). У ретроспективному аналізі було виявлено статистично значуще зниження смертності серед людей з кількістю CD4 <100 кл/мм³ (рівень смертності 0,75, ДІ 95% 0,58–0,95) з кількістю CD4 100-200 кл/мм³ (рівень смертності 0,56, 95% ДІ 0,32–0,97) (26).

Систематичний аналіз 60 спостережних досліджень показав, що загальна поширеність криптококового антигену склала 6,4% (95% ДІ 5,7–7,2%; 55 досліджень) серед людей з кількістю CD4 ≤ 100 кл/мм³ і 2,0% (95% ДІ 1,2–2,7%, 21 дослідження) серед людей з кількістю CD4 100–200 кл/мм³ (26). Двадцять одне дослідження дало достатню інформацію для порівняння поширеності криптококового антигену відповідно до кількості CD4. Серед позитивних випадків на криптококовий антиген, виявлених при кількості CD4 ≤ 200 кл/мм³ (n = 11 823), 18,6% (95% ДІ 15,4–22,2%) були виявлені серед осіб з кількістю CD4 100–200 кл/мм³. Серед пацієнтів з кількістю CD4 < 100 кл/мм³, поширеність криптококових антигенів була вищою серед пацієнтів стаціонару (9,8%, 95% ДІ 4,0–15,5%), ніж пацієнтів, які лікувалися амбулаторно.

У кількох дослідженнях оцінювалися витрати на скринінг криптококових антигенів при пороговому значенні CD4 < 100 кл/мм³ та їх результативність, включаючи два південноафриканських дослідження, які повідомляли про результативність витрат у ситуаціях з поширеністю позитивного результату на наявність криптококових антигенів до 0,6% (27) і коливання вартості за один результат від 3,69 до 6,03 доларів США (28). В дослідженні в Малаві повідомлялося, що вартість одного випадку складала 100,60 доларів США (29). Дослідження в Уганді виявило, що вартість виявлення однієї особи з безсимптомною криптококовою антигенемією з використанням імунохроматографічного аналізу складає 28,40 доларів США, а вартість збереження одного життя – 39,70 доларів США (30,31). Дослідження, проведене у В'єтнамі, показало широкі коливання додаткових витрат на скринінг криптококового антигену від 4 до 296 доларів США за збережений рік життя (32). Дослідження, проведене в Бразилії, показало, що серед пацієнтів, які проходили скринінг з кількістю CD4 < 200 кл/мм³, вартість скринінгу на криптококовий антиген становила 326 доларів США за врятоване життя (95% ДІ 91–2685\$) (33).

Систематичний аналіз оцінки переваг проведення планової профілактики флуконазолом незалежно від статусу криптококового антигену, не виявив зниження загальної смертності, але виявив зниження смертності від криптококової інфекції на 70% серед людей, які живуть з ВІЛ і мають низьку кількість CD4 (95% ДІ 12–89 %). Дослідження також виявило зниження проявів криптококової хвороби на 71% (95% ДІ 51–83%). Виникнення серйозних побічних явищ не відрізнялося (відносний ризик = 1,08, 95% ДІ 0,83–1,41), але повідомлялися поодинокі випадки підвищеного ризику інфекції *Candida*, стійкої до флуконазолу (відносний ризик = 1.25, 95% ДІ 1.00–1.55) (34.)

3.2.2 Рекомендації для дорослих та підлітків

Група з розробки протоколу рекомендує всім ВІЛ-позитивним дорослим і підліткам з кількістю CD4 <100 кл/мм³ проводити скринінг на криптококовий антиген перед початком або відновленням АРТ (*настійна рекомендація; докази помірної достовірності*). Скринінг на криптококовий антигенів також можна розглядатися для дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, з кількістю CD4 <200 кл/мм³ (*умовна рекомендація; докази помірної достовірності*). Ця рекомендація надається з урахуванням більшої поширеності криптококового антигену, яка спостерігається при зниженні кількості CD4, та наявності даних про витратну ефективність проведення скринінгу при цьому пороговому значенні.

Всім особам з позитивним результатом скринінгу на криптококовий антиген слід проводити запобіжну протигрибкову терапію (флуконазол 800 мг/день для дорослих, 12 мг/кг/день для підлітків протягом двох тижнів) з наступною консолідуючою та підтримуючою терапією флуконазолом (див. Розділ 3.3).

Кожного, хто має позитивний результат скринінгу на наявність криптококового антигену у сироватці, плазмі або цільній крові, слід уважно обстежити на предмет ознак і симптомів менінгіту. Кожній особі з ознаками або симптомами менінгіту слід зробити спинномозкову пункцію та, при можливості, зробити її тим, хто не має ознак або симптомів менінгіту, з наступним дослідженням СМР та тестуванням на криптококовий антиген (або забарвленням тушшю, якщо тест на криптококовий антиген недоступний) для виключення активного криптококового менінгіту.

На цей час немає досліджень, які окремо вивчали скринінг на криптококовий антиген або профілактичне лікування флуконазолом серед осіб з досвідом АРТ, що звернулися за медичною допомогою після періоду виходу з під медичного нагляду на пізній стадії ВІЛ. Однак група з розробки Протоколу вважає, що ці рекомендації слід повноцінно застосовувати до цієї групи.

Група з розробки Протоколу надає високу оцінку перевагам скринінгу на криптококовий антиген з наступною запобіжною терапією і рекомендує цей підхід для виявлення інфекції і лікування осіб, які звернулися за медичною допомогою на пізній стадії ВІЛ і мають ризик розвитку криптококового менінгіту. Цей підхід має більше переваг порівняно з первинною профілактикою флуконазолом після оцінки витрат, має потенціал розвитку протигрибкової резистентності та сприяє збереженню плода у жінок дітородного віку, які не мають доступу до належної контрацепції. Тим не менше, доступ до тестування на криптококовий антиген залишається

обмеженим у багатьох умовах, і хоча потрібні зусилля для розширення цього доступу, первинну профілактику флуконазолом слід використовувати в умовах, де немає скринінгу на криптококовий антиген або є тривалі затримки в отриманні результату тестування. Важливість запобігання тривалого періоду очікування результатів тесту підтверджується даними про те, що серед людей з рівнем CD4 <100 кл/мм³, пик розвитку криптококової хвороби і смертності припадає на перші чотири тижня (35.)

Тривалість первинної терапії флуконазолом є різною у рандомізованих дослідженнях, що підтверджує клінічну перевагу такого втручання. У дослідженні REALITY, проведеного у Кенії, Малаві, Уганді та Зімбабве, флуконазол (100 мг один раз на день) був припинений через 12 тижнів. В іншому дослідженні, проведеному в Уганді в епоху розвитку АРТ, флуконазол (200 мг три рази на тиждень) був припинений, коли кількість CD4 серед учасників досягла 200 кл/мм³ (36). Національні рекомендації повинні визначати оптимальну тривалість профілактики на основі наявних ресурсів.

3.2.3 Рекомендації для дітей

Ці рекомендації застосовуються для дорослих та підлітків на пізніх стадіях ВІЛ. Рішення не розповсюджувати ці рекомендації на дітей засновано на визнанні того, що криптококова хвороба у цій віковій групі є рідким явищем навіть у країнах з її широким розповсюдженням (15,37).

3.2.4 Міркування щодо впровадження

Відносну перевагу різних підходів до скринінгу слід розглядати з оглядом на ситуацію. Дані з Південної Африки свідчать про те, що лабораторний рефлексивний скринінг, при якому тестування на криптококовий антиген регулярно проводиться в лабораторії на будь-якому зразку крові з пороговою кількістю CD4, що відповідає критеріям скринінгу, може заощадити час і ресурси, якщо дозволяють можливості лабораторії (38,39).

В умовах обмежених ресурсів з обмеженою лабораторною інфраструктурою було визнано, що передача функцій може вирішити питання з нестачею кадрових ресурсів. Дослідження в Лесото виявило, що скринінг на криптококовий антиген, проведений консультантами, які не були медичними професіоналами, з наступною запобіжною терапією флуконазолом осіб з позитивним результатом тесту на криптококовий антиген та безсимптомним перебігом хвороби, або направлення на лікування у стаціонар осіб з симптомами, виявилися доцільними (40). Цей підхід може стати бажаним,

особливо в умовах, коли на момент надання допомоги є можливість визначити кількість клітин CD4, що дозволить розпочати терапію флуконазолом у той же день серед осіб з позитивним результатом скринінгу на криптококовий антиген.

3.2.5 Майбутнє дослідження

Необхідні подальші дослідження для оцінки значущості проведення скринінгу при порогових кількостях CD4 вище 100 кл/мм³, що показало заощадження витрат в умовах стаціонару. Також необхідно провести дослідження для оцінки значення скринінгу на криптококовий антиген серед пацієнтів з досвідом АРТ та низькими показниками кількості CD4.

Виявлено, що високі титри криптококових антигенів прогнозують субклінічний менінгіт, і було висловлено припущення, що титри крові можуть бути використані в умовах, де неможна провести спинномозкову пункцію або де проведення спинномозкової пункції для кожної особи з позитивним результатом викликає складності. Доцільність такого підходу слід додатково проаналізувати в різноманітних умовах (41). Імунохроматографічний аналіз на криптококовий антиген другого покоління, який може дати високий або низький результат титру криптококового антигену, слід оцінити як частину цього підходу.

ВООЗ рекомендує пакет заходів для людей, які звертаються за допомогою на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Підтримується впровадження наукових досліджень доцільності і наслідків скринінгу на криптококовий антиген, який проводиться разом з іншими компонентами сучасного пакету АРТ (наприклад, тест ліпоарабіноманан (LAM) на ТБ та профілактика ТБ).

3.3 Схеми індукційної, консолідуючої та підтримуючої протигрибкової терапії

Рекомендації

Індукційна терапія

- Для дорослих, підлітків та дітей, короткотерміновий курс (один тиждень) індукційної терапії з амфотерицином В дезоксіхоломатом (1.0 мг/кг/день) та

флуцитозином (100 мг/кг/день з розділенням на 4 дози щодня), після чого впродовж одного тижня флуконазол (1200 мг/день для дорослих, 12 мг/кг/день для дітей та підлітків до максимальної дози у 800 мг на добу) є рекомендованим варіантом лікування криптококового менінгіту у людей, які живуть з ВІЛ (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності для дорослих, докази низької достовірності для дітей та підлітків*).

Наступні схеми індукційної терапії рекомендуються, як альтернативні варіанти:

- Два тижні флуконазол (1200 мг/день для дорослих, 12 мг/кг/день для дітей та підлітків) + флуцитозин (100 мг/кг/день з розділенням на 4 дози щодня) (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності*).
- Два тижні амфотерицин В дезоксіхолат (1.0 мг/кг/день) + флуконазол (1200 мг/день для дорослих, 12 мг/кг/день для дітей та підлітків до максимальної дози у 800 мг на добу) (*настійна рекомендація, докази помірної достовірності*).

Консолідуєча терапія

Флуконазол (800 мг/день для дорослих, 6-12 мг/кг/день для дітей та підлітків до максимальної дози у 800 мг на добу) рекомендований для консолідуєчої фази (впродовж 8 тижнів після індукційної фази) (*настійна рекомендація, докази низької достовірності*).

Підтримуюча терапія (або вторинна профілактика)

Флуконазол (200 мг/день для дорослих, 6-12 мг/кг/день для дітей та підлітків) рекомендований для підтримуючої фази (*настійна рекомендація, докази високої достовірності*).

Примітка: слід скористатися мінімальним пакетом заходів з попередньої гідратації та поповнення електrolітів, контролю та лікування токсичності для мінімізації токсичності під час індукційної фази лікування схемами з амфотерицином В та флуцитозином.

3.3.1 Загальні відомості та обґрунтування

Недавні дослідження в умовах обмежених ресурсів, зокрема нещодавно завершене дослідження АСТА, були спрямовані на скорочення індукційної

фази лікування криптококового менінгіту з метою обмеження витрат і зниження лікарської токсичності при збереженні ефективності (42). Систематичний огляд рандомізованих досліджень, які порівнювали протигрибкову індукційну терапію для лікування першого епізоду ВІЛ-асоційованого криптококового менінгіту, виявив 13 відповідних досліджень (2426 учасників), які порівнювали 21 втручання (43). Ці втручання порівнювалися між собою та оцінювалися за допомогою мережевого мета-аналізу. При безпосередньому порівнянні амфотерицину В деоксіхолату і флуцитозину протягом одного тижня, а потім флуконазолу протягом 8-14 днів виявилось зниження смертності на 51% після 10-тижневого наступного спостереження порівняно з двома тижнями амфотерицину В деоксіхолату і флуконазолу (95% ДІ 28) –66%). Один тиждень індукційної схеми з амфотерицином В деоксіхолатом і флуцитозином знизили смертність на 38% у порівнянні з двома тижнями амфотерицину В деоксіхолату і флуцитозину (95% ДІ 7–58%) і на 32% порівняно з двома тижнями флуцитозину і флуконазолу (95% ДІ 1–53%). Скорочена однотижнева схема з амфотерицином В деоксіхолатом і флуцитозином має вищу ефективність і на 69% (95% ДІ 10–84%) знижує ризик анемії 3-го або 4-го ступеня порівняно з двотижневим курсом амфотерицину В деоксіхолату і флуцитозину. Для кожного з цих порівнянь є докази помірної достовірності. Мережевий мета-аналіз підтримує один тиждень амфотерицину В деоксіхолату і флуцитозину як найкращу індукційну схему. Перевага скороченого курсу лікування, ймовірно, є наслідком зменшеного ризику токсичності та внутрішньолікарняного сепсису.

3.3.2 Рекомендації

Виходячи з цих даних, один тиждень терапії амфотерицином В дезоксіхолатом і флуцитозином (з наступним тижнем лікування флуконазолом 1200 мг) є кращою протигрибковою схемою індукційної фази лікування ВІЛ-асоційованого криптококового менінгіту. Якщо флуцитозин відсутній, рекомендується два тижні амфотерицину В дефоксіхолату + флуконазол. Якщо амфотерицин В дефоксіхолат недоступний, рекомендується схема лікування флуцитозином та флуконазолом перорально протягом 2 тижнів.¹ Ці рекомендації застосовуються для всіх вікових груп і для всіх випадків, і хоча систематичний огляд не виявив рандомізованих досліджень серед дітей, дані спостережень підтримують використання

¹ Флуцитозин та флуконазол можна вводити через назогастральний зонд особам, які не можуть приймати ліки перорально через змінений психічний стан.

амфотерицину В і флуцитозину у дітей (13,24). Рекомендації для дітей, таким чином, ґрунтуються на екстраполяції доказів для дорослих і за відсутності специфічного протипоказання для цієї вікової групи.

Ліпосомальний амфотерицин В є кращим за амфотерицин В деоксихолат, оскільки ліпосомальний амфотерицин В продемонстрував еквівалентну ефективність і кращу безпеку порівняно із звичайною формою амфотерицину В деоксихолату (44,45). Проте доступ до ліпосомного амфотерицину В залишається вкрай обмеженим у країнах з низьким і середнім рівнем доходу через його високу вартість.

3.3.3 Схеми консолідуючої терапії

Два дослідження порівнювали вісім тижнів лікування флуконазолом (400 або 600 мг/ день) на консолідуючій фазі з ітраконазолом (46,47). Ітраконазол має потенціал взаємодії з декількома широко розповсюдженими АРВП (у тому числі з ефавіренцем, дарунавіром, лопінавіром і ритонавіром). Тому група з розробки рекомендацій рекомендувала флуконазол у дозі 800 мг/день протягом 8 тижнів після тижня індукційної схеми на основі амфотерицину В. Ці рекомендації базувалися насамперед на експертній оцінці.

3.3.4 Підтримуюче лікування

Підтримка або вторинна профілактика, доки існує стійке відновлення імунітету у зв'язку з АРТ, є невід'ємною частиною лікування криптококового менінгіту. В одному рандомізованому контрольованому дослідженні серед пацієнтів без досвіду АРТ флуконазол був ефективним у запобіганні рецидивам. Рецидиви були відсутні у групі флуконазолу (48). Флуконазол також виявився краще у підтримуючому лікуванні ніж щотижневий амфотерицин В та ітраконазол (49,50).

3.3.5 Міркування щодо впровадження

Доступ до основних протигрибкових препаратів залишається невідповідним, а токсичність лікарських засобів та витрати на лабораторний моніторинг залишаються важливими перешкодами, основними з яких відсутність місцевих виробників, відсутність реєстрації і високі витрати (51,52). Ліпосомальний амфотерицин В включено до переліку основних лікарських засобів ВООЗ у 2015 р. та до списку інтересів ВООЗ щодо попередньої кваліфікації. Хоча строк дії патенту на ліпосомальний амфотерицин закінчився у 2016 році, поточна ціна за ампулу цього препарату залишається значно

вищою, ніж у амфотерицину В дезоксихолату. Виробник оригінального препарату зменшив вартість ліпосомального амфотерицину В для лікування вісцерального лейшманіозу у деяких країнах, тим не менше пільгове ціноутворення досі послідовно не застосовувалося для криптококового менінгіту.

Флуконазол широко зареєстрований і доступний у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Проте, деякі країни не включили флуконазол до національного переліку основних лікарських засобів. Середня вартість лікувальної дози флуконазолу (800 мг/день) становить 26 доларів США на добу, і щоденна ціна лікування коливається від 1 до 31 доларів США.

У 2017 році флуцитазин виробляли лише три виробника, і препарат не був зареєстрований в жодній африканській країні. Хоча реєстрація стандартних рецептур флуцитозину є поточним пріоритетом, флуцитозин у дозі 100 мг/кг/день, що дається чотири рази на день, є проблематичним в умовах обмеженого ресурсу. ВООЗ опублікувала попереднє замовлення на кваліфікацію флуцитозину пролонгованої дії, який можна приймати двічі на день.

3.3.6 Майбутнє дослідження

Нещодавні результати другої фази клінічного досліджень показують, що ліпосомальний амфотерицин В потенційно може використовуватися у високій дозі, як одноразова ін'єкція у комбінації з високою дозою флуконазолу (1200 мг на добу) і флуцитозином для індукційної фази лікування криптококового менінгіту, даючи гарні результати (53). Триває третя фаза дослідження для подальшої оцінки безпеки та ефективності цього підходу (54).

3.3.7 Лікування локалізованої неменінгеальної хвороби

Дані клінічних досліджень з оцінки оптимального лікування локалізованої неменінгеальної хвороби відсутні. Базуючись на експертних висновках, пропонується лікування флуконазолом 800 мг/день протягом двох тижнів з подальшим зниженням дози до 400 мг/день протягом восьми тижнів з наступною підтримуючою терапією флуконазолом у дозі 200 мг/день..

Немає даних клінічних досліджень з оцінки оптимального лікування криптококами. Опубліковані дані про лікування криптококами обмежені повідомленнями про окремі випадки захворювання. На основі експертного висновку пропонується наступний режим лікування: внутрішньовенне

введення амфотерицину В і пероральне флуцитозину протягом щонайменше шести тижнів з подальшою консолідуючою та підтримуючою терапією флуконазолом (всі дози аналогічні дозам лікування криптококового менінгіту). Кортикостероїди або хірургічне втручання можуть розглядатися для внутрішньочерепних уражень з синдромом об'ємного утворення у черепній порожнині. Також мало даних щодо лікування інших форм ураження паренхіми головного мозку, викликаних криптококозом, але підхід до лікування може бути аналогічним методам, описаним для криптококоми.

3.3.8 Лікування вагітних жінок

Лікування амфотерицином В може надаватися вагітним жінкам з менінгеальною та неменінгеальною хворобою. Використання флуцитозину і флуконазолу під час вагітності пов'язувалося з підвищеним ризиком вроджених вад у дослідженнях на тваринах і деяких неконтрольованих дослідженнях на людях. Використання флуцитозину та флуконазолу для лікування криптококової хвороби у вагітних жінок слід оцінювати на індивідуальній основі з урахуванням переваг та потенційної шкоди.

3.4 Додаткова терапія кортикостероїдами для лікування ВІЛ-асоційованого криптококового менінгіту

Рекомендація

Регулярне застосування додаткової терапії кортикостероїдами під час індукційної фази не рекомендується при лікуванні ВІЛ-асоційованого криптококового менінгіту серед дорослих, підлітків та дітей (*настійна рекомендація, докази високої достовірності для дорослих та підлітків, докази помірної достовірності для дітей*).

3.4.1 Короткий огляд та обґрунтування

Незважаючи на високий процент смертності та інвалідизації, пов'язаний з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом, варіанти лікування є обмеженими, і в наявності є відносно небагато нових стратегій лікування. Додаткова терапія кортикостероїдами зменшує запальну відповідь на інфекцію і, як було продемонстровано в деяких медичних закладах, покращують результати лікування інших інфекцій центральної нервової системи, таких як бактеріальний і туберкульозний менінгіт у підлітків і дорослих (55,56).

При проведенні систематичних оглядів оцінювалося покращення результатів лікування ВІЛ-асоційованих криптококових менінгітів при додатковому застосуванні системних кортикостероїдів порівняно зі стандартним лікуванням. В огляді було розглянуто одне дослідження додаткової терапії дексаметазоном при ВІЛ-асоційованому криптококовому менінгіті (57); це було подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження дорослих, які живуть з ВІЛ, у яких було діагностовано клінічний і лабораторно підтверджений криптококовий менінгіт. Дослідження проводилося в лікарнях Індонезії, Лаосу, Малаві, Таїланду, Уганди та В'єтнаму (57).

Учасники в кількості 451 особи ($n = 451$) були відібрані у вільному порядку (рандомізовані) для отримання протягом шести тижнів дексаметазону або плацебо на додаток до протигрибкової терапії амфотерицином В і флуконазолом, профілактики котримоксазолом та АРТ. Різниця у проценті смертності не було виявлено між двома групами через 10 тижнів (коефіцієнт ризику смерті в групі, яка отримувала дексаметазон, 1,11, 95% ДІ 0,84-1,47) або через шість місяців (коефіцієнт ризику смерті в групі, яка отримувала дексаметазон, 1,18, 95% ДІ, 0.91–1.53). Показник інвалідизації через 10 тижнів був гіршим у групі, яка приймала дексаметазон: через 10 тижнів 13% учасників групи, яка приймала дексаметазон, мали позитивний результат (без смертельних випадків або інвалідності) порівняно з 25% у групі, яка приймала плацебо. Серйозні побічні ефекти частіше зустрічалися у групі дексаметазону, включно інфекції 3 або 4 ступеня, серцеві, ниркові та шлунково-кишкові розлади та біохімічні відхилення. Швидкість грибового кліренсу СМР (очищення СМР від грибової інфекції) в перші два тижні лікування була більш повільною в групі дексаметазону, ніж у групі плацебо. Вірогідність доказів оцінювалася як висока.

3.4.2 Рекомендації

Рекомендації проти планового застосування додаткової терапії кортикостероїдами на індукційній фазі лікування ВІЛ-асоційованого криптококового менінгіту серед дорослих та підлітків підкріплені високонадійними доказами для дорослих та підлітків.

Було скликано педіатричну консультативну групу для надання порад групі з розробки Протоколу щодо конкретних факторів, які необхідно враховувати при лікуванні дітей. За висновками консультативної групи, немає обґрунтованих причин для того, щоб рекомендації стосовно застосування додаткової терапії кортикостероїдами у лікуванні ВІЛ-асоційованих криптококових менінгітів у дітей були іншими ніж для дорослих. Група з розробки Протоколу настійно не рекомендувала планове використання додаткової терапії кортикостероїдами

на індукційній фазі лікування криптококового менінгіту у дітей. Водночас, група вважала, що докази, які стосуються лікування дітей, є непрямими, оскільки рандомізоване контрольоване дослідження не включало дітей, і тому достовірність доказів була визнана помірною.

Дослідження не включало учасників, які знаходилися у клінічному стані, при якому кортикостероїди можуть відігравати таку ж роль, як і при лікуванні криптококами з синдромом об'ємного утворення у черепній порожнині або синдромом гострої дихальної недостатності у дорослих; в таких ситуаціях клінічне лікування може включати застосування кортикостероїдів, але протоколи такого лікування ще є недостатньо визначеними. Отже рекомендація, націлена проти застосування додаткової терапії кортикостероїдами стосується саме практики їх використання під час індукційної фази лікування криптококового менінгіту. Якщо люди знаходяться у клінічному стані, для якого показано лікування системними кортикостероїдами, їх слід застосовувати, якщо це клінічно прийнятне.

3.5 Профілактика, моніторинг та усунення токсичності амфотерицину В

3.5.1 Принципи належної практики

Токсичність та побічні ефекти терапії амфотерицином В, особливо гіпокаліємія, нефротоксичність та анемія, перешкоджають оптимальній індукційній терапії, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

- Безпечність застосування амфотерицину В має бути пріоритетним питанням і може потребувати направлення до медичного закладу з доступом до мінімального пакету заходів профілактики, моніторингу та усунення токсичності.
- Для мінімізації серйозних видів токсичності, пов'язаної з амфотерицином В, особливо гіпокаліємії, нефротоксичності та анемії (табл. 2), необхідно забезпечити мінімальний пакет заходів профілактики, моніторингу та усунення токсичності.

3.5.2 Короткий огляд та обґрунтування

У огляді 60-ти досліджень лікування криптококового менінгіту зазначено, що показники гіпокаліємії становили від 0% до 35%, а показники нефротоксичності - від 1% до 38%. Узагальнений показник нефротоксичності, асоційованої з

амфотерицином В, становив 33,2% (95% ДІ: 30,8–36,0%), а припинення лікування через нефротоксичність спостерігалось серед 4,8% (95% ДІ: 4,3–6,3%) осіб, над якими здійснювався контроль (58). Іншою важливою проблемою є анемія: аналіз даних шести рандомізованих досліджень людей, які отримували індукційну терапію на основі амфотерицину В дезоксихолату показав, що у третини пацієнтів розвинулася анемія 3 або 4 ступеня; рівень гемоглобіну знизився в середньому на 1,5 г/дл після семи днів прийому амфотерицину В і в середньому на 2,3 г/дл - через 14 днів (59).

Рекомендується застосовувати протокол моніторингу калію, магнію (якщо такий є) і креатиніну двічі на тиждень і моніторингу гемоглобіну раз на тиждень, а також пропонується спрощений протокол попередньої гідратації та заміни електролітів перед кожним внутрішньовенним вливанням амфотерицину В на основі результатів узагальненого аналізу даних двох рандомізованих контрольованих досліджень та двох спостережних (неекспериментальних) досліджень, які доводять, що цей підхід може істотно зменшити частоту виникнення цих типів токсичності (60-63).

При прийомі флуцитозину слід регулярно контролювати показники загальноклінічного аналізу крові (табл. 2). Для людей з порушенням функції нирок може знадобитися коригування дози флуцитозину.

Таблиця 2: Мінімальний пакет заходів профілактики, моніторингу та усунення токсичності амфотерицину В

Профілактична гідратація та заміна електролітів

Дорослі та підлітки

Один літр нормального фізіологічного розчину з 20 мекв хлориду калію (KCl) за дві години перед кожним контрольованим введенням амфотерицину В та одна-дві таблетки хлориду калію у дозуванні 8-мекв KCl перорально двічі на день.

Додаткова таблетка 8-мекв KCl двічі на день може бути додана протягом другого тижня.

Якщо це можливо, слід також надавати добавки з магнію (дві таблетки магnezіального трисилікату або гліцерофосфату по 250 мг двічі на день, або хлорид магнію 4 мекв двічі на день).

Моніторинг (дорослі, підлітки та діти)

Сировоточний калій	Базова доза та 2–3 рази на тиждень (особливо на другому тижні прийому амфотерицину В)
Сировоточний креатинін	Базова доза та 2–3 рази на тиждень (особливо на другому тижні прийому амфотерицину В)
Гемоглобін	Базова доза та один раз на тиждень

Лікування (дорослі, підлітки та діти)

Гіпокаліємія	<p>Якщо гіпокаліємія є важливим показником ($K < 3.3$ моль/л), збільшіть добавку калію до 40 мекв КСІ шляхом внутрішньовенного вливання та/або прийому однієї чи двох таблеток у дозуванні 8 мекв КСІ перорально тричі на день.</p> <p>Щоденно здійснюйте моніторинг калію.</p>
Підвищений креатинін	<p>Якщо креатинін підвищився в ≥ 2 рази у порівнянні з базовою величиною, збільшіть попередню гідратацію до 1 л кожні вісім годин та тимчасово припиніть прийом амфотерицину В.</p> <p>Як тільки рівень креатиніну поліпшиться, відновіть прийом амфотерицину В у дозуванні 0,7 мг/кг/на день та приймайте амфотерицин В через день.</p> <p>Якщо рівень креатиніну продовжує підвищуватися, рекомендовано припинити прийом амфотерицину В та продовжити прийом флуконазолу у дозуванні 1200 мг/день, особливо якщо вже було отримало сім доз амфотерицину. Відрегулюйте дозу флуконазолу у разі важкої ниркової недостатності.</p> <p>Щоденно здійснюйте моніторинг креатиніну.</p>

Важка анемія	Трансфузію слід проводити, якщо це можливо, при важкій анемії, пов'язаній з амфотерицином В (анемія також може бути причиною припинення прийому амфотерицину В достроково на другому тижні запланованого двотижневого курсу індукційної терапії амфотерицином В у комплексі з флуконазолом).
<p>Додаткові примітки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Заміну калію не слід призначати людям, які мали в анамнезі ниркову недостатність або гіперкаліємію. • Необхідно приділяти пильну увагу моніторингу споживання та виведення рідини та добової ваги, особливо серед дітей. • Флуцитозин – через проблеми, пов'язані з пригніченням кісткового мозку, слід регулярно контролювати показники повного аналізу крові. • Частота виникнення ниркової дисфункції та порушень електролітів є значно меншою при прийомі ліпосомних препаратів амфотерицину, проте функція нирок та електроліти все ще потребують моніторингу. 	

3.6 Моніторинг та лікування людей з криптококовим менінгітом

3.6.1 Моніторинг та лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску

Початкове вимірювання внутрішньочерепного тиску та лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску є важливою частиною лікування криптококового менінгіту для запобігання смерті та профілактики серйозних ускладнень з боку нервової системи. Підвищений внутрішньочерепний тиск є частим і потенційно небезпечним для життя ускладненням, що спостерігається у 80% людей з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом (17,19,20). Внутрішньочерепний тиск може бути підвищеним навіть при відсутності симптомів (19,20,22). На початку досліджень збільшення смертності у деяких (20), але не у всіх (19) спостережних дослідженнях пов'язувалося з підвищеним внутрішньочерепним тиском. Були виявлені обмеження у використанні клінічних симптомів або ознак для ідентифікації людей з підозрою на підвищений внутрішньочерепний тиск, що приводило до необхідності повторної терапевтичної спинномозкової пункції (20).

Зниження підвищеного тиску спинномозкової рідини (СМР) призводить до клінічного поліпшення (20,64–66) та надає переваги у виживанні, незалежно від початкового тиску відкриття (22,67). І навпаки, незниження тиску СМР стає причиною поганих результатів лікування нервової системи і підвищення проценту смертності (22,68). Дорослим, підліткам та дітям, які живуть з ВІЛ, з підозрою на криптококовий менінгіт, необхідно проводити початкову спинномозкову пункцію і ранню повторну спинномозкову пункцію з вимірюванням тиску відкриття СМР, щоб визначити підвищення внутрішньочерепного тиску незалежно від наявності відповідних симптомів або ознак; клініцисти могли б розглянути можливість проведення більше однієї повторної спинномозкової пункції навіть при відсутності симптомів підвищеного внутрішньочерепного тиску (наприклад, третю спинномозкову пункцію на 3-й день). Для людей з початковим внутрішньочерепним тиском 20 см Н20 або більше або з подальшим розвитком чи рецидивом симптомів або ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску слід проводити повторну терапевтичну спинномозкову пункцію[§].

У країнах з низьким та середнім рівнем доходу людям, які мають підвищений внутрішньочерепний тиск на початковому етапі лікування, та особам, у яких розвиваються симптоми або ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску (Вставка 1), слід віддавати пріоритет при необхідності проведення наступної спинномозкової пункції.

[§]Терапевтична спинномозкова пункція визначається як спинномозкова пункція, що проводиться для відкачки спинномозкової рідини (СМР) для зниження внутрішньочерепного тиску.

Вставка 1. Найпоширеніші симптоми та ознаки

Симптоми

Головний біль

Нудота з блюванням чи без

Зміни якості зору та слуху (такі як двоїння в очах, сліпота та глухота)

Ознаки

Зміна психічного стану (затямарення свідомості, летаргія, кома)

Папілодемія

Судоми

Параліч черепних нервів (проблеми з рухом очей, особливо ураження черепного нерву IV)

Інші фокальні ураження нервової системи

Принципи належної практики

Рекомендуються наступні кроки для лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску:

- Терапевтична спинномозкова пункція: необхідно зменшити тиск, відкачавши об'єм рідини, достатній для зниження тиску СМР до менш ніж 20 см Н20, або зменшивши вдвічі базовий тиск, якщо він є надзвичайно високим.

**

- Стьйкість або рецидив симптомів або ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску повинні визначати частоту повторної терапевтичної спинномозкової пункції. Для людей із стійкими симптомами підвищеного внутрішньочерепного тиску рекомендується повторна щоденна терапевтична спинномозкова пункція (з вимірюванням тиску відкриття СМР, якщо такий є) і дренування СМР, якщо це необхідно, доки симптоми не зникнуть або тиск відкриття не буде нормальним протягом принаймні двох днів.

Використання препаратів (манітолу, ацетазоламід, фуросемід або стероїдів) для лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску не рекомендується, оскільки не існує доказів, які свідчили б про те, що використання цих препаратів покращує результати лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску, пов'язаного з криптококовим менінгітом, а деякі докази вказують на те, що їх використання може бути шкідливим (20,57,69–71).

Жодні клінічні випробування не оцінили, якою має бути оптимальна частота та об'єм дренування СМР, необхідний для поліпшення клінічних результатів серед людей з підвищеним внутрішньочерепним тиском, або чи визначається це лише клінічними симптомами чи потребує вимірювання тиску відкриття або закриття. Досвід групи з розробки Протоколу вказує на те, що в середньому при дренуванні необхідно відкачати 20-25 мл спинномозкової рідини. Доступ до манометрів є проблемою для надійного вимірювання та моніторингу внутрішньочерепного тиску в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, і терапевтична спинномозкова пункція з дренуванням СМР може знадобитися навіть при відсутності надійного вимірювання внутрішньочерепного тиску.

** Немає даних про максимальний об'єм СМР, який можна безпечно відкачувати за одну СМП. Тиск відкриття СМР можна повторно перевіряти після видалення кожних 10 мл. Зазвичай, для суттєвого зменшення тиску відкриття достатньо 20–25 мл.

3.6.2 Моніторинг відповіді на лікування криптококового менінгіту

Регулярний і ретельний моніторинг клінічних симптомів та ознак є найважливішою і найефективнішою стратегією оцінки відповіді на протигрибкову терапію в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Криптококовий антиген у зразках СМР, сироватки або плазми відіграє незначну роль або взагалі не має значення при прогнозуванні неефективності лікування або рецидиву серед людей, які живуть з ВІЛ, у яких діагностовано криптококовий менінгіт (72-76). Регулярний моніторинг з використанням посіву СМР вимагає тривалого часу для отримання результатів і є неможливим у більшості країн із низьким і середнім рівнем доходу.

Принципи належної практики: моніторинг відповіді на лікування

- Клінічну реакцію (у тому числі зменшення або рецидив лихоманки, головний біль та симптоми або ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску) слід оцінювати щодня протягом перших двох тижнів індукційної терапії.
- В країнах із низьким та середнім рівнем доходу серед людей з підтвердженою стійкою клінічною відповіддю не рекомендується проводити регулярну повторну спинномозкову пункцію після закінчення індукційної терапії для оцінки відповіді на протигрибкове лікування (на наявність грибової культури в СМР і криптококового антигену в СМР).

3.6.3 Діагностичний підхід до стійких або рецидивуючих симптомів

Багато людей з криптококовим менінгітом відчувають стійкі симптоми (які не зникають після двох тижнів протигрибкового лікування) або повторні (рецидивуючі) симптоми (які спочатку зникають, а потім з'являються після лікування рецидиву криптококового менінгіту). Серед людей, які отримують оптимальну індукційну терапію, найбільш поширеними причинами рецидиву симптомів є підвищений внутрішньочерепний тиск, неприхильність до флуконазолу та запальний синдром відновлення імунітету (Вставка 2).

Вставка 2. Основні причини стійких і рецидивуючих симптомів у людей з криптококовим менінгітом

Стійкі симптоми

- Неефективне лікування, причиною якого є субоптимальна індукційна терапія
- Неадекватна схема лікування, неналежне дозування або тривалість прийому лікарських препаратів

- Резистентність до флуконазолу (зустрічається нечасто)
- Інші супутні захворювання (такі як вірусний, бактеріальний або туберкульозний менінгіт)

Рецидивуючі симптоми

- Підвищений внутрішньочерепний тиск
- Неefективне лікування, причиною якого є субоптимальна індукційна, консолідуєча та підтримуюча терапія
- Неадекватна схема лікування, неналежне дозування або тривалість прийому лікарських препаратів
- Непризначення консолідуєчої чи підтримуючої терапії флуконазолом або неприхильність до неї
- Резистентність до флуконазолу (зустрічається нечасто)
- Запальний синдром відновлення імунітету (ЗСВІ) до криптококової інфекції після початку АРТ
- Інші супутні захворювання (такі як вірусний, бактеріальний або туберкульозний менінгіт)

Принципи належної практики: діагностичний підхід до стійких або рецидивуючих симптомів

Наступний діагностичний підхід повинен застосовуватися до людей із стійкими або рецидивуючими симптомами для встановлення потенційних першопричин:

- Перевірте історію хвороби на наявність доказів, що свідчать про неефективність лікування через (1) неадекватну схему лікування, неналежне дозування та тривалість лікування, (2) слабку прихильність до консолідуєчої та підтримуючої терапії флуконазолом або (3) лікарську резистентність до флуконазолу серед людей, які раніше пройшли тривалу терапію флуконазолом.
- Зробіть спинномозкову пункцію з вимірюванням тиску відкриття, щоб встановити наявність або відсутність підвищеного внутрішньочерепного тиску, та дослідіть СМР за допомогою інших відповідних тестів для виключення супутніх захворювань.^{††}
- Розгляньте парадоксальний запальний синдром відновлення імунітету, викликаний криптококовою інфекцією, після виключення інших причин рецидивуючих симптомів серед людей, які розпочали АРТ.
- Повторно надішліть зразок СМР для тривалого посіву на грибову культуру (два тижні інкубації).

†† Також необхідно розглянути інші захворювання, які можуть проявлятися симптомами та ознаками, схожими на криптококовий менінгіт (наприклад, вірусний, бактеріальний або

туберкульозний менінгіт). Там, де це можливо, необхідно провести тестування на чутливість до флуконазолу в національній референтній лабораторії при клінічно очікуваних результатах (позитивний посів, незважаючи на прихильність до флуконазолу).

3.6.4 Лікування рецидиву

У разі стійких або рецидивуючих симптомів, що виникають внаслідок неефективності лікування або рецидиву захворювання, необхідно відновити індукційну терапію відповідно до рекомендацій для лікування, як зазначено в розділі 3.3. Особливу увагу слід приділяти посиленню прихильності до терапії. Якщо АРТ ще не розпочато, її ініціювання слід відкласти на чотири тижні відповідно до рекомендації, зазначеної в розділі 3.7.

Принципи належної практики

Для людей, у яких спостерігається загострення криптококового менінгіту при первинному обстеженні, рекомендовано здійснити такі дії:

- Розпочати або відновити індукційну терапію відповідно до рекомендацій щодо індукційної терапії, наданих у розділі 3.3.
- Відрегулювати підвищений внутрішньочерепний тиск шляхом проведення терапевтичної спинномозкової пункції (див. розділ 3.6.1).
- Підсилити прихильність до лікування.
- Якщо АРТ ще не розпочалася, рекомендується розпочати її через 4-6 тижнів після проведення оптимальної протигрибкової терапії (див. розділ 3.7 про вибір часу початку АРТ).

3.6.5 Лікування запального синдрому відновлення імунітету, викликаного криптококовою інфекцією

Парадоксальний запальний синдром відновлення імунітету, викликаний криптококовою інфекцією, зустрічається у 10–50% людей з криптококовою інфекцією, які розпочинають АРТ (77), і є причиною високої смертності за результатами деяких досліджень (18). Медіана часу на початку дослідження в когортних дослідженнях становить від 1 до 10 місяців, але, зазвичай, триває від 3 до 12 тижнів після початку АРТ (77).

Підвищений внутрішньочерепний тиск є найпоширенішою рисою запального синдрому відновлення імунітету, викликаного криптококовою інфекцією, і важливим фактором спричинення високого рівня смертності (78). Можливо,

необхідна багаторазова повторна пункція спинномозкової рідини. Оптимізація протигрибкової терапії та повторна індукційна терапія з використанням схеми лікування на основі амфотерицину є важливим заходом, якщо вважати, що субоптимальне протигрибкове лікування сприяє розвитку запального синдрому відновлення імунітету.

Для лікування запального синдрому відновлення імунітету, викликаного криптококовою інфекцією, рекомендується здійснити такі дії:

1. Продовжити АРТ.
2. Негайно відрегулювати підвищений внутрішньочерепний тиск.
3. Оптимізувати протигрибкову терапію та розглянути можливість відновлення індукційної терапії відповідно до рекомендацій щодо лікування, наданих в розділі 3.3.
4. Доцільність проведення короткого курсу пероральної стероїдної² терапії, який не є рекомендований для регулярного застосування при лікуванні криптококового менінгіту (дивіться Розділ 4.3), може бути розглянута при погіршенні стану та/або розвитку небезпечних для життя ускладнень (таких як інтракраніальне об'ємне утворення з масовим ефектом або екстракраніальне ускладнення, що негативно впливає на життєво важливі структури), незважаючи на вищезазначені заходи.

3.7 Визначення часу початку АРТ

Рекомендація

Не рекомендується негайно розпочинати АРТ для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, у яких діагностовано криптококовий менінгіт, через ризик підвищеної смертності. АРТ слід відкласти на 4–6 тижнів після початку протигрибкового лікування.

(Настійна рекомендація, докази низької достовірності для дорослих та докази дуже низької достовірності для дітей та підлітків).

²Преднізолон 1 мг/кг/на день або дексаметазонгв еквівалентному дозуванні протягом принаймні одного або доки не матиме місце клінічне поліпшення, з поступовим зниженням дози протягом 2–6 тижнів. Може потребуватися більш тривале лікування, в залежності від симптоматичної відповіді.

3.7.1 Короткий огляд та обґрунтування

У Протоколі ВООЗ, опублікованому у 2017 році (2), пропонується розпочинати АРТ протягом семи днів після діагностики ВІЛ, а людям з розвиненою ВІЛ-інфекцією надати пріоритет для оцінки та початку АРТ; окрім того в Рекомендаціях зазначається, що початок АРТ слід пропонувати в той же день людям, які готові її розпочати (2). Проте люди, які вперше приходять на обстеження або повертаються до лікування, повинні до швидкого початку АРТ пройти клінічне обстеження з вивченням їх історії хвороби, щоб оцінити серйозні опортуністичні інфекції (такі як ознаки та симптоми туберкульозу, а також ознаки і симптоми, що свідчать про криптококовий менінгіт). Негайний початок АРТ протипоказаний ВІЛ-інфікованим особам, у яких діагностовано криптококовий менінгіт, через підвищену смертність, що, за припущенням, викликається запальним синдромом відновлення імунітету в центральній нервовій системі.

Оптимальний час початку АРТ для пацієнтів, які хворіли на криптококовий менінгіт, був зазначений у систематичному огляді (79), в якому було ідентифіковано чотири відповідні рандомізовані контрольовані дослідження (80–83). В цілому, ранній початок АРТ збільшив смертність порівняно із відстроченим початком АРТ (узагальнений відносний ризик смертності через 6–12 місяців, 1,42, 95% ДІ 1.02–1.97). Тому негайне започаткування АРТ не рекомендується серед людей з криптококовим менінгітом через потенційно високий ризик виникнення загрозливого для життя внутрішньочерепного запального синдрому відновлення імунітету.

3.7.2 Рекомендація

ВООЗ настійно рекомендує відкласти початок АРТ на чотири тижні після індукційної схеми лікування на основі амфотерицину В або на 4–6 тижнів після індукційної терапії флуконазолом з флуцитозином (тому, що на тлі флуконазолу, у порівнянні з амфотерицином В, досягнення грибкового кліренсу СМР проходить повільніше і потребує більше часу (84)). Ця рекомендація застосовується до всіх вікових груп, а також до осіб з досвідом АРТ, у яких розвивається криптококовий менінгіт після неефективної схеми АРТ та які, можливо, потребуватимуть переходу на АРТ другої лінії, а також до людей, які повертаються до лікування після перерви. Хоча чітких даних не вистачає, група з розробки Протоколу прийшла до консенсусу, що для осіб з досвідом АРТ перехід на іншу лінію АРТ слід аналогічно відкласти на чотири тижні після проведення індукційної терапії амфотерицином В або на 4–6 тижнів після проведення індукційної терапії флуконазолом.

Жодні передбачувані докази не обґрунтовують рішення про те, коли починати АРТ серед безсимптомних пацієнтів з криптококовою антигенемією після початку превентивної протигрибкової терапії. Рекомендації Південноафриканського товариства клініцистів з питань лікування ВІЛ пропонують розпочати АРТ через два тижні після початку прийому флуконазолу і розглянути питання про негайний початок АРТ, якщо спинномозкова пункція виключає криптококовий менінгіт серед людей з позитивним результатом тесту на криптококовий антиген (85).

3.7.3 Міркування щодо впровадження

Особи з досвідом АРТ, у яких розвивається криптококовий менінгіт, слід обстежити на предмет потенційної неефективності АРТ, в ідеалі шляхом підтвердження вірусного навантаження. Перехід на іншу лінію АРТ слід відкласти на чотири тижні після індукційної терапії амфотерицином В або на 4–6 тижнів після індукційної терапії флуконазолом.

3.8 Припинення підтримуючого лікування флуконазолом (вторинна профілактика)

Для дорослих, підлітків та дітей старше п'яти років, які живуть з ВІЛ, у яких успішно лікували криптококову інфекцію (менінгеальну та неменінгеальну), рекомендується припинити протигрибкове підтримуюче лікування на основі таких критеріїв:

Якщо моніторинг вірусного навантаження ВІЛ є доступним:

- Людина є стабільною, перебуваючи на АРТ, і є прихильною до АРТ та протигрибкової підтримуючої терапії протягом щонайменше одного року, має кількість CD4 ≥ 100 кл/мм³ і повністю пригнічене вірусне навантаження.

Якщо моніторинг вірусного навантаження ВІЛ є недоступним:

- Людина є стабільною, перебуваючи на АРТ, і є прихильною до АРТ та протигрибкової підтримуючої терапії протягом щонайменше одного року, має кількість клітин CD4 ≥ 200 кл/мм³.

Для ВІЛ-інфікованих дітей віком 2–5 років, у яких успішно лікували криптококову інфекцію (менінгеальну та неменінгеальну), рекомендується припинити підтримуючу протигрибкову терапію, якщо дитина є стабільною, перебуваючи на АРТ, і прихильною до АРТ та протигрибкової підтримуючої терапії принаймні протягом одного року і має рівень CD4 більше 25% або абсолютну кількість клітин CD4 > 750 кл/мм³.

Підтримувальну терапію не слід припиняти при криптококовій інфекції у дітей віком молодше двох років.

Вторинну профілактику криптококових інфекцій слід відновити, якщо кількість CD4 зменшиться до <100 кл/мм³ та нижче для дорослих, підлітків і дітей старше п'яти років, які живуть з ВІЛ (або якщо рівень CD4 $\leq 25\%$ або ≤ 750 кл/мм³ для дітей 2–5-річного віку) або, якщо клінічна картина відповідає 4-ій стадії захворювання згідно з класифікацією ВООЗ, незалежно від віку.

Незважаючи на те, що моніторинг кількості CD4 більше не рекомендується для моніторингу відповіді на АРТ в умовах наявності вірусного навантаження, він залишається важливим при прийнятті рішень щодо припинення підтримуючої терапії флуконазолом.

Кілька досліджень оцінили ризик рецидиву хвороби після припинення підтримуючої терапії. Систематичний огляд визначив п'ять неконтрольованих досліджень та одне спостережне дослідження (86–91). Тільки у чотирьох із 185 дорослих, які припинили підтримуючу терапію при кількості CD4 > 100 кл/мм³, спостерігався рецидив або повернення хвороби, і серед 106 дорослих не було смертельних випадків після припинення лікування. У єдиному дослідженні, проведеному в країні з низьким або середнім рівнем доходу - рандомізованому контрольованому дослідженні в Таїланді (92) – не було випадків рецидиву захворювання у 20 осіб через 48 тижнів після припинення лікування при кількості CD4 > 100 кл/мм³ і невизначуваному вірусному навантаженні ВІЛ протягом 3 місяців.

Отже, рекомендації щодо припинення профілактики ґрунтуються на дуже низькому ризику рецидиву, коли люди успішно завершили початкову індукційну та консолідуєча протигрибкову терапію, і при перебуванні на АРТ мало місце стійке зростання кількості CD4 – до 200 клітин/мм³. Цей більш консервативний, більш високий поріг кількості клітин CD4 для припинення профілактики враховує широке застосування менш ефективної пероральної індукційної монотерапії флуконазолом. При цьому відзначається обмеження доступу до визначення вірусного навантаження та менш частий моніторинг кількості CD4-клітин в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Припинення профілактики рекомендується при більш низькому пороговому значенні кількості CD4 > 100 кл/мм³, якщо моніторинг вірусного навантаження є доступним і підтверджується пригнічення вірусного навантаження у пацієнтів, які перебувають на АРТ.

Жодні дослідження не встановили оптимальний час для припинення підтримуючого лікування серед людей з локалізованим неменінгеальним захворюванням (наприклад, з легеневою хворобою) або з позитивним

результатом тестування на наявність ізольованих криптококових антигенів у сироватці. Оптимальну схему і час припинення підтримуючої терапії для цих груп населення ще не визначено.

Тільки одне із шести досліджень, які оцінювали час припинення підтримуючої терапії, надали дані щодо підлітків, і жодне дослідження не надало даних щодо дітей. Незважаючи на обмежену доказову базу, перш ніж припинити протигрибкову терапію, до дітей мають застосовуватися ті ж самі принципи стійкого відновлення імунітету, пов'язаного з АРТ.

4. Проблеми та міркування, пов'язані із запровадженням рекомендацій

4.1 Загальний огляд

В рамках процесу розробки Протоколу була проведена оцінка його клініко-економічної доцільності на рівні країни серед постачальників медичних послуг у 16 країнах Африки, Азії та Латинської Америки для визначення поточної доступності діагностичних тестів та протигрибкових препаратів для лікування криптококових інфекцій та бар'єрів доступу до них. Також було отримано та враховано інформацію про вартість препаратів при розробці рекомендацій щодо лікування.

Результати опитування щодо доступу до діагностичних тестів та протигрибкових препаратів вказали на проблеми впровадження такого доступу в чотирьох ключових областях. Це: (1) обмежений доступ до швидкої діагностики, (2) обмежений доступ до оптимального протигрибкового лікування, (3) лікування та моніторинг токсичності амфотерицину В і (4) освітні заходи для медичних працівників та їх навчання.

Респонденти незмінно вказували на неспроможність швидко діагностувати криптококовий менінгіт та відсутність основних ліків, як на основні недоліки та упущення. Забарвлення тушшю було основним діагностичним тестом, доступним у більшості країн, і термін виконання тестових досліджень коливався від декількох годин до трьох днів. Швидкі тести на криптококовий антиген (імунохроматографічний аналіз або реакція латекс-аглоутинації) часто були недоступними або занадто витратними.

Відсутність відповідних медикаментів в Африці пояснювалася кількома факторами: високими цінами на ліки, особливо на амфотерицин В, обмеженим доступом до флуцитозину, незважаючи на те, що він був включений в декілька національних рекомендацій, частими випадками відсутності препаратів через погане прогнозування та розподіл, а також зміною методів фінансування

закупок як амфотерицину В, так і флуконазолу, причому в багатьох з країн користувачі (пацієнти) робили внески за ліки. У Азії найбільш доступними є дженерики амфотерицину В і флуконазолу, вироблені регіональними виробниками. Також доступними є флуцитозин і ліпосомний амфотерицин В. Загалом, національні уряди забезпечують пацієнтів препаратами для лікування криптококового менінгіту, вільними від внесків користувачів, включно амфотерицином В.

Спинномозкова пункція виконується із змінною частотою, але тиск відкриття рідко вимірюється через відсутність доступу до манометрів або тому, що діагноз встановлюється після завершення спинномозкової пункції. Проте, відсутність доступу до манометрів не повинна перешкоджати проведенню терапевтичних спинномозкових пункцій з відкачкою СМР при підозрі на підвищення внутрішньочерепного тиску, що може врятувати життя.

Методики моніторингу та усунення токсичності амфотерицину В суттєво різняться, але попереджувальна гідратація та заміна електролітів рідко застосовується. Окрім того, фінансові перешкоди та навантаження на членів сім'ї обмежують звертання пацієнтів до центрів, які мають можливість здійснювати моніторинг. Відсутність освіти та недостатня обізнаність постачальників з питань криптококової інфекції також визначаються як одна з причин неоптимального управління токсичністю.

Через ці проблеми монотерапія флуконазолом без урахування підвищеного внутрішньочерепного тиску часто застосовується в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, що призводить до неприйнятно високих показників смертності. Для успішного запровадження рекомендацій, викладених в цьому документі, необхідно, щоб країни визначили ці проблеми і відреагували на них.

4.2 Доступ до діагностики

Оскільки рання діагностика є запорукою поліпшення показника смертності від криптококової інфекції, країнам необхідно надавати пріоритет надійному доступу до швидких діагностичних тестів на криптококовий антиген, переважно до імунохроматографічного аналізу СМР, сироватки або плазми. Окрім того, медичні працівники повинні вбачати підозру на криптококовий менінгіт (52) при низьких порогових показниках.

4.3 Доступ до лікарських препаратів

Відсутність належного прогнозування та моніторингу лікарських засобів часто призводить до невикористання або відсутності запасів флуконазолу та амфотерицину. Відсутність обізнаності клініцистів щодо належних показань

до застосування препаратів, а також недостатня освіченість їх в питаннях безпечного прийому амфотерицину В і флуцитозину також сприяла коливанням рівня попиту (52).

Флуцитозин не зареєстрований і в значній мірі недоступний у більшості країн з низьким та середнім рівнем доходу, особливо в країнах Африки на південь від Сахари (16). Вартість реєстрації в багатьох країнах є додатковим стримуючим фактором для використання флуцитозину. Адвокація необхідна для зниження вартості флуцитозину та спрощення процедури реєстрації лікарських засобів. Схема індукційної терапії, якій у цьому Протоколі віддається перевага і яка заснована на найбільш ефективних схемах лікування, що використовувалися при проведенні досліджень АСТА, містить флуцитозин. Комбінована індукційна терапія флуцитозином та флуконазолом є альтернативною схемою лікування, якщо амфотерицин В є недоступним (розділ 3.3). Ці схеми лікування можуть потенційно знизити процент смертності вдвічі в порівнянні з використанням монотерапії флуконазолом.

Протигрибкові препарати для лікування криптококового менінгіту стають все більш доступними, а перешкоди доступу можуть бути подолані шляхом:

- посилення адвокації (пропагандистської та правозахисної діяльності) щодо зниження цін на лікарські засоби та сприяння виробництву дженериків, особливо для амфотерицину В та перорального флуцитозину;
- здійснення контролю якості нових доступних генеричних лікарських форм і рецептур;
- забезпечення національної реєстрації всіх препаратів проти криптококового менінгіту та їх включення до національних списків препаратів першої необхідності (амфотерицин В, флуцитозин і флуконазол було включено до переліку ВООЗ основних лікарських засобів (93));
- забезпечення належних ланцюгів постачання на національному рівні; та
- розробка належних систем прогнозування та моніторингу лікарських препаратів (52).

4.4 Освітня підготовка та навчання медичних працівників

Прогалини в освітній підготовці медичних працівників щодо належного лікування криптококового менінгіту в країнах з низьким та середнім рівнем доходу сприяли використанню субоптимальних схем індукційної терапії та неможливості діагностувати та правильно лікувати ускладнення криптококового менінгіту, наприклад підвищений внутрішньочерепний тиск. В

амбулаторних умовах рецидив криптококового менінгіту зазвичай виникає внаслідок відсутності підтримуючої терапії флуконазолом або тому, що медичні працівники не призначають флуконазол. Люди втрачають подальший лікарський нагляд через те, що не стають на диспансерний облік або мають слабку прихильність до лікування. Необхідно докласти більших зусиль для навчання медичних працівників та розробки стратегічних рекомендацій щодо лікування криптококових інфекцій на національному рівні. Ефективне впровадження рекомендацій також вимагає розробки підтримуючих систем контролю та засобів прийняття рішень (52).

5. Поширення, адаптація та впровадження рекомендацій

Цей Протокол буде запущений для розповсюдження, як веб-продукт з подальшим доповненням публікаціями системних оглядів, які пройшли експертну оцінку та на яких ґрунтуються цей Протокол. Він також буде включений до наступного повного оновленого зведеного протоколу ВООЗ щодо застосування АРВ-препаратів, запланованого на 2019 рік. Зведений протокол щодо застосування АРВ-препаратів планується переглядати та оновлювати кожні 2-3 роки. Технічне оновлення кожного розділу розглядається, як зміна бази доказів та потреб користувачів.

ВООЗ тісно співпрацюватиме з регіональними та національними бюро ВООЗ, національними міністерствами охорони здоров'я та партнерами-виконавцями для планування швидкого поширення, адаптації та впровадженні нового Протоколу. Ключові кроки у поширенні Протоколу включають: представлення його на міжнародних конференціях; проведення семінарів для полегшення адаптації рекомендацій до умов країни; швидкий розвиток засобів адаптації для надання допомоги країнам у визначенні пріоритетів в умовах обмежених ресурсів для сприяння повної реалізації рекомендацій з часом; проведення брифінгів та спільне планування разом з міжнародними та національними партнерами-виконавцями з метою поширення рекомендацій Протоколу. У 2020 році буде здійснена оцінка використання матеріалів цього Протоколу у національних клінічних протоколах.

Посилання

1. UNAIDS data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017 (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book, accessed 17 January 2018).
2. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advancedHIV-disease/en>, accessed 17 January 2018).
3. Waldrop G, Doherty M, Vitoria M, Ford N. Stable patients and patients with advanced disease: consensus definitions to support sustained scale up of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2016; 21:1124–30.
4. IeDEA and COHERE Cohort Collaborations. Global Trends in CD4 Cell Count at the Start of Antiretroviral Therapy: Collaborative Study of Treatment Programs. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 25.
5. May M, Boulle A, Phiri S, Messou E, Myer L, Wood R et al. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scaleup programmes. *Lancet*. 2010; 376:449–57.
6. 2012 report on the global AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2012 (http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/20121120_globalreport2012/globalreport, accessed 17 January 2018).
7. Lawn SD, Bekker LG, Myer L, Orrell C, Wood R. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS*. 2005; 19:2050–2.
8. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008; 22:1897–908.
9. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23:525–30.
10. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17:873–81.
11. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol*. 1999; 37:3204–9.
12. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995; 8:515–48.
13. Gonzalez CE, Shetty D, Lewis LL, Mueller BU, Pizzo PA, Walsh TJ. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus–infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15:796–800.
14. Speed BR, Kaldor J. Rarity of cryptococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16:536–7.

15. Meiring ST, Quan VC, Cohen C, Dawood H, Karstaedt AS, McCarthy KM et al. A comparison of cases of paediatric-onset and adult-onset cryptococcosis detected through population-based surveillance, 2005–2007. *AIDS*. 2012; 26:2307–14.
16. Loyse A, Dromer F, Day J, Lortholary O, Harrison TS. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68:2435–44.
17. Lightowler JV, Cooke GS, Mutevedzi P, Lessells RJ, Newell ML, Dedicoat M. Treatment of cryptococcal meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One*. 2010;5:e8630.
18. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1694–1701.
19. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*. 2009; 23:701–6.
20. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:47–54.
21. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: World Health Organization; 2011 ([http:// www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en/](http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en/), accessed 17 January 2018).
22. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, Nabeta HW, Taseera K, Schutz C et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59:1607–14.
23. Likasitwattanakul S, Poneprasert B, Sirisanthana V. Cryptococcosis in HIV infected children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004; 34:935–9.
24. Abadi J, Nachman S, Kressel AB, Pirofski L. Cryptococcosis in children with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1999; 28:309–13.
25. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:2173–82.
26. Ford N, Shubber Z, Jarvis J, Chiller T, Greene G, Migone C et al. CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. In press.

27. Jarvis JN, Harrison TS, Lawn SD, Meintjes G, Wood R, Cleary S. Cost effectiveness of cryptococcal antigen screening as a strategy to prevent HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa. *PLoS One*. 2013; 8:e69288.
28. Cassim N, Schnippel K, Coetzee LM, Glencross DK. Establishing a cost-per-result of laboratory-based, reflex cryptococcal antigenaemia screening (CrAg) in HIV+ patients with CD4 counts less than 100 cells/ μ l using a lateral flow assay (LFA) at a typical busy CD4 laboratory in South Africa. *PLoS One*. 2017; 12:e0171675.
29. Chipungu C, Veltman JA, Jansen P, Chiliko P, Lossa C, Namarika D et al. Feasibility and acceptability of cryptococcal antigen screening and prevalence of cryptocococemia in patients attending a resource-limited HIV/AIDS clinic in Malawi. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015; 14:387–90.
30. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count \leq 100 cells/ μ L who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:448–55.
31. Rajasingham R, Meya DB, Boulware DR. Integrating cryptococcal antigen screening and pre-emptive treatment into routine HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59:e85–91.
32. Smith RM, Nguyen TA, Ha HT, Thang PH, Thuy C, Lien TX et al. Prevalence of cryptococcal antigenemia and cost-effectiveness of a cryptococcal antigen screening program – Vietnam. *PLoS One*. 2013; 8:e62213.
33. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo A, Dos Anjos Martins M, da Silva Meira C et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in Sao Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health*. 2016; 21:1539–44.
34. Awotiwon A, Johnson S, Rutherford G, Meintjes G, Eshun-Wilson I. Preventing cryptococcal infection in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. In press.
35. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017; 377:233–45.
36. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, Namusoke D, Whitworth J, Coutinho A et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11:933–41.
37. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015; 2:e438-444.
38. Larson BA, Rockers PC, Bonawitz R, Sriruttan C, Glencross DK, Cassim N et al. Screening HIV-infected patients with low CD4 counts for cryptococcal antigenemia prior to initiation of antiretroviral therapy: cost effectiveness of alternative screening strategies in South Africa. *PLoS One*. 2016; 11:e0158986.
39. Vallabhaneni S, Longley N, Smith M, Smith R, Osler M, Kelly N et al. Implementation and operational research: evaluation of a public-sector, provider-

- initiated cryptococcal antigen screening and treatment program, Western Cape, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 72:e37–42.
40. Rick F, Niyibizi AA, Shroufi A, Onami K, Steele SJ, Kuleile M et al. Cryptococcal antigen screening by lay cadres using a rapid test at the point of care: a feasibility study in rural Lesotho. *PLoS One*. 2017; 12:e0183656.
41. Wake RM, Britz E, Sriruttan C, Rukasha I, Omar T, Spencer DC et al. High cryptococcal antigen titers in blood are predictive of subclinical cryptococcal meningitis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2017. Epub ahead of print.
42. Molloy S, Kanyama C, Heyderman R, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, Mfinanga S, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Eng J Med*. 2018; 378:1004-1017.
43. Tenforde M, Shapiro A, Rouse B, Jarvis J, Li T, Eshun-Wilson I et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. In press.
44. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 1997; 11:1463–71.
45. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:225–32.
46. Moosikapun P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Choksawadphinyo K. The efficacy of fluconazole 600 mg/day versus itraconazole 600 mg/day as consolidation therapy of cryptococcal meningitis in AIDS patients. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86:293–8.
47. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997; 337:15–21.
48. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Tilles JG, Richman DD et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1991; 324:580–4.
49. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999; 28:291–6.
50. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1992; 326:793–8.

51. Antifungal drug maps [website]. Geneva: Global Action Fund for Fungal Infections; 2018 (<http://www.gaffi.org/antifungal-drug-maps>, accessed 17 January 2018).
52. Loyse A, Thangaraj H, Easterbrook P, Ford N, Roy M, Chiller T et al. Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:629–37.
53. Jarvis J, Leeme T, Chofle A, Bidwell G, Molefi M, Tsholo K et al. Ambition-CM: high dose liposomal amphotericin for HIV-related cryptococcal meningitis. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 13–16 February 2017. Abstract 82.
54. AMBITION-CM. AMBIsome therapy induction optimization - intermittent high dose AmBisome® on a high dose fluconazole backbone for cryptococcal meningitis induction therapy in sub-Saharan Africa. Berlin: ISRCTN Registry; 2017 (<http://www.isrctn.com/ISRCTN10248064>, accessed 17 January 2018).
55. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD004405.
56. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD002244.
57. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi AB, Kamali A, Cuc NT et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2016; 374:542–54.
58. Girois S, Chapuis F, Decullier E, Revol B. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25:138–49.
59. Bicanic T, Bottomley C, Loyse A, Brouwer AE, Muzoora C, Taseera K et al. Toxicity of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59:7224–31.
60. Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, Nabeta H, Williams DA, Rhein J et al. Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1:ofu070.
61. Echevarria J, Seas C, Cruz M, Chávez E, Campos M, Cieza J et al. Oral rehydration solution to prevent nephrotoxicity of amphotericin B. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75:1108–12.
62. Girmenia C, Cimino G, Di Cristofano F, Micozzi A, Gentile G, Martino P. Effects of hydration with salt repletion on renal toxicity of conventional amphotericin B empirical therapy: a prospective study in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer.* 2005; 13:987–92.
63. Thakur CP, Kumar A, Mitra DK, Roy A, Sinha AK, Ranjan A. Improving outcome of treatment of kala-azar by supplementation of amphotericin B with physiologic saline and potassium chloride. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83:1040–3.

64. Park MK, Hospenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:629–33.
65. Sun HY, Hung CC, Chang SC. Management of cryptococcal meningitis with extremely high intracranial pressure in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1790–2.
66. Yuchong C, Jianghan C, Hai W, Julin G. Lumbar puncture drainage with intrathecal injection of amphotericin B for control of cryptococcal meningitis. *Mycoses.* 2011; 54:e248–51.
67. Meda J, Kalluvya S, Downs JA, Chofle AA, Seni J, Kidenya B et al. Cryptococcal meningitis management in Tanzania with strict schedule of serial lumbar punctures using intravenous tubing sets: an operational research study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 66:e31–6.
68. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:477–9.
69. Newton PN, Thai le H, Tip NQ, Short JM, Chierakul W, Rajanu Wong A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:769–72.
70. Orem J, Tindyebwa L, Twinoweitu O, Mukasa B, Tomberland M, Mbidde EK. Feasibility study of serial lumbar puncture and acetazolamide combination in the management of elevated cerebrospinal fluid pressure in AIDS patients with cryptococcal meningitis in Uganda. *Trop Doct.* 2005; 35:19–21.
71. Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, Cloud GA, Bennett JE. Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Medicine (Baltimore).* 1993; 72:207–24.
72. Antinori S, Radice A, Galimberti L, Magni C, Fasan M, Parravicini C. The role of cryptococcal antigen assay in diagnosis and monitoring of cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:5828–9.
73. Lu H, Zhou Y, Yin Y, Pan X, Weng X. Cryptococcal antigen test revisited: significance for cryptococcal meningitis therapy monitoring in a tertiary Chinese hospital. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:2989–90.
74. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med.* 1987; 317:334–41.
75. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1994; 18:789–92.
76. Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med.* 1986; 104:234–40.

77. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliot JH, Manbe YC et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2010; 11:791–802.
78. Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:1049–52.
79. Eshun-Wilson I, Okwen P, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. In press.
80. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:1165–73.
81. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2014; 370:2487–98.
82. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1532–8.
83. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009; 4:e5575.
84. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:76–80.
85. Southern African HIV Clinicians Society. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. *S Afr J HIV Med.* 2013; 14:2.
86. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2002; 185:1179–82.
87. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2002; 137:239–50.
88. Martínez E, García-Viejo MA, Marcos MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000; 14:2615–7.
89. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, Martinez E, de Quiros JC, Cinque P et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with

AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:565–71.

90. Rollot F, Bossi P, Tubiana R, Caumes E, Zeller V, Katlama C et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against cryptococcosis in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15:1448–9.

91. Sheng WH, Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Chang SC. Successful discontinuation of fluconazole as secondary prophylaxis for cryptococcosis in AIDS patients responding to highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2002; 13:702–5.

92. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1329–31.

93. Model List of Essential Medicines. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>, accessed 17 January 2018).

ДОДАТОК 1. Процес розробки Протоколу

Методи обробки доказів

У грудні 2011 року ВООЗ вперше опублікувала документ з оперативними порадами стосовно діагностики, профілактики та лікування криптококової хвороби. З метою оновлення цих оперативних порад було проведено серію заочних засідань групи з розробки Протоколу в період між 2012 та 2014 роками. Подальше скликання групи з розробки Протоколу мало місце у 2017 році з метою оцінки нових доказів, пов'язаних з профілактикою криптококової інфекції, обстеженням на її виявлення та лікуванням. Засідання цієї групи було проведене у жовтні та листопаді 2017 року заочно, через телеконференцію.

У нижче наданій таблиці узагальнено строки розробки рекомендацій, що містяться цьому документі.

Рекомендація	Рекомендовано у 2012 році	Оновлено у 2017 році
Діагноз		
Діагностовано підозру на криптококовий менінгіт	√	
Обстеження на криптококову інфекцію та її профілактика		
Використання скринінгу сироватки або плазми на криптококовий антиген (з використанням імунохроматографічного аналізу або реакції латекс-аглютинації) з подальшою профілактичною протигрибковою терапією особи з позитивним результатом тесту на криптококовий антиген при різних порогових значеннях кількості CD4	√	√
Первинна протигрибкова профілактика при криптококовій		√

інфекції для людей, які живуть з ВІЛ.		
Схеми індукційної, консолідувальної та підтримуючої протигрибової терапії для лікування криптококового менінгіту		
Індукційна фаза	√	√
Консолідувальна фаза	√	
Підтримуюча фаза	√	
Припинення підтримуючої терапії	√	
Інше лікування		
Додаткова терапія системними кортикостероїдами на індукційній фазі		√
Визначення часу АРТ		
Визначення часу початку АРТ	√	√

Отримання, узагальнення та представлення доказів

Синтез кількісних доказів і докази для розробки рекомендацій

Для оцінки якості доказів та визначення сили (міри переконливості) рекомендацій використовувалася методологія робочої групи з питань розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE). Підхід GRADE до розробки рекомендацій, затверджений ВООЗ, визначає якість доказів як ступінь впевненості, що повідомлені оцінки ефектів (бажаних або небажаних), які дають докази, близькі до реальних очікуваних ефектів. Сила рекомендації відображає ступінь, до якого група з розробки Протоколу впевнена, що бажані ефекти (потенційні вигоди) рекомендації переважають небажані ефекти (потенційну шкоду). Бажані ефекти можуть включати позитивні наслідки для здоров'я (такі як зниження показників захворюваності та смертності), зменшення тягаря, що лягає на людину та/або медичні служби та потенційну економію коштів. До небажаних наслідків

відносяться такі, які впливають на людей, сім'ї, громади або медичні служби. Додаткові міркування включають використання ресурсів та непередбачені витрати впровадження рекомендацій та клінічних результатів (наприклад, стійкість до лікарських засобів та токсичність лікарських препаратів). Усі системні огляди виконувалися за принципами PRISMA для звітування про системні огляди та мета-аналізи.

Здатність до реалізації та прийнятність

Було проведено огляд для вивчення та порівняння поточних рекомендацій щодо лікування криптококової інфекції в 31 країні з низьким і середнім рівнем доходу. Одночасно з цим було здійснено оцінку здатності рекомендацій до реалізації на рівні країни шляхом проведення напівструктурованих телефонних інтерв'ю з 30 провайдерами медичних послуг в 16 країнах Африки, Азії та Латинської Америки для визначення поточної доступності діагностичних тестів, антикриптококових препаратів та бар'єрів доступу до них. У 2016 році було проведено онлайн-опитування медичних працівників, керівників програм з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції та людей, які живуть з ВІЛ, з метою оцінки доцільності та прийнятності стратегій лікування прогресуючої ВІЛ-інфекції. Результати цього дослідження використовувалися для інформування про прийнятність та обґрунтованість скринінгу на криптококовий антиген та профілактичної терапії флуконазолом.

Вартість

Інформація про формування вартості основних криптококових препаратів (амфотерицину В, ліпосомального амфотерицину, флуконазолу і флуцитозину) у різних країнах була підготовлена на основі інформації про формування цін, що міститься в ключових базах даних (<http://mshpriceguide.org/en/home/>). Аналіз оновлених даних про вартість і доступність тестів на криптококовий антиген, а також протигрибкових препаратів, було проведено за участю Центрів контролю та профілактики хвороб США, Агенції США з міжнародного розвитку та Глобального фонду боротьби з грибовими інфекціями (GAFFI). Консультації проводилися двома організаціями, які мали досвід роботи з програмами дотацій на ліки, і результати було узагальнено.

Засідання групи з розробки Протоколу

Група з розробки протоколу провела ряд засідань у форматі особистої зустрічі та телеконференцій в період між 2012 та 2014 роками. В цілях оновлених рекомендацій у 2017 році група з розробки Протоколу провела заочне

засідання через телеконференції Webex 16-17 жовтня та 14 листопада 2017 року. Всі рекомендації були одностайно ухвалені. У голосуванні не було потреби, але на початку засідання група узгодила, що для прийняття рішення необхідно набрати 60% голосів. Принципи належної практики були сформульовані групою з розробки Протоколу на основі її розуміння оптимального підходу до клінічного лікування криптококової інфекції, беручи до уваги вимоги медичних закладів з обмеженими ресурсами.

Експертна оцінка

Проект Протоколу було розіслано для ознайомлення членам групи з його розробки та групи незалежних експертів. Керівна (координаційна) група з питань розробки клінічних протоколів ВООЗ розглянула коментарі та включила їх до остаточного документу з належним урахуванням будь-яких конфліктів інтересів членів групи незалежних експертів.

Декларації інтересів

Усі незалежні учасники розробки рекомендацій, у тому числі члени групи з розробки Протоколу та групи незалежних експертів, заповнили формуляр декларації інтересів ВООЗ згідно з політикою ВООЗ щодо експертів. Коротка біографія кожного члена групи з розробки Протоколу була опублікована на веб-сайті ВООЗ з питань ВІЛ в період за 14 днів до першої зустрічі групи з розробки Протоколу з описом цілей засідання. Не було отримано жодних відкритих коментарів чи заперечень. Відповідальний технічний співробітник розглянув форми декларації інтересів, а також результати веб-пошуку для кожного члена групи. Результати були донесені до керівної (координаційної) групи з питань розробки клінічних протоколів ВООЗ, яка їх розглянула. План роботи для кожного члена групи був узгоджений і зареєстрований. На початку засідання з розробки Протоколу учасники зустрічі спільно розглянули всі конфлікти інтересів та план їх урегулювання. Для групи з розробки Протоколу 2017 року, відповідно до переглянутої політики ВООЗ для експертів, було проведено веб-пошук членів групи з розробки рекомендацій з метою виявлення будь-якого потенційного конфлікту інтересів. Керівна група з питань розробки клінічних протоколів ВООЗ зареєструвала та переглянула результати веб-пошуку для виявлення будь-якого потенційного конфлікту інтересів.

Усі члени групи з розробки Протоколу публічно в усній формі оголосили про всі конфлікти інтересів на початку свого засідання. Два члени групи були головними дослідниками або співдослідниками при проведенні основних клінічних досліджень, що мають відношення до цього клінічного Протоколу.

Вони були виключені з голосування щодо цього Протоколу. Один член групи отримав значний грант на дослідження, що стосується Протоколу, і був також виключений з голосування. Жодний інший конфлікт інтересів не вимагав виключення з обговорення конкретних рекомендацій.

Група незалежних експертів

Відповідальні технічні працівники розглянули форми декларації інтересів, отримані від членів Групи незалежних експертів відповідно до стратегії розробки рекомендацій ВООЗ, а результати було розглянуто спільно з Керівною групою з питань розробки рекомендацій ВООЗ. Всі визначені конфлікти інтересів були розглянуті під час обговорення/тлумачення коментарів членів Групи незалежних експертів під час процесу незалежної експертизи.

ДОДАТОК 2. Короткий опис результативності діагностичних досліджень

Спинномозкова рідина

Латекс-аглютинація

Шістнадцять досліджень (1–16) порівнювали результативність реакції латекс-аглютинації з посівом СМР та мікроскопічним дослідженням. Сукупна чутливість латексної аглютинації у порівнянні з посівом та мікроскопією в цих 16 дослідженнях становила 98,2% (95% ДІ: 97,6–98,7%), а специфічність – 96,8% (95% ДІ: 96,1–97,5%).

Імуноферментний аналіз

Імуноферментний аналіз СМР у порівнянні з посівом СМР мав сукупну чутливість 100% (95% ДІ: 95.0–100.0%), а специфічність – 98.3% (95% ДІ: 95.1–99.6%) (15); Імуноферментний аналіз СМР у порівнянні з латексною аглютинацією СМР мав сукупну чутливість 98.1% (95% ДІ: 89.7–100.0%), а специфічність – 98.8% (95% ДІ: 96.6–99.8%) (17–19).

Імунохроматографічний аналіз

П'ять досліджень (20–24) оцінили результативність імунохроматографічного аналізу СМР порівняно з посівом СМР, а також латексну аглютинацію та імуноферментний аналіз. Сукупна чутливість коливалася від 94,0% до 100%. Ефективність забарвлення СМР тушшю порівнювалася з ефективністю посіву та мікроскопії СМР в дев'яти дослідженнях (1,5,6,8,10,11,25,26), які були оцінені як докази низької якості: вісім з дев'яти досліджень були виключені з об'єднаних оціночних показників специфічності та прогностичної цінності через відсутність даних, і чотири з дев'яти досліджень мали меншу чутливість, ніж інші п'ять досліджень; сукупна чутливість становила 90,3% (95% СІ: 89,3–91,3%).

Сироватка і плазма

Результативність тесту на криптококовий антиген в сироватці в порівнянні з посівом і мікроскопією СМР оцінювалася за допомогою латекс-аглютинації (1,2,4,6–8,12,14,15,27,28), імуноферментного аналізу (12,15,29) та імунохроматографічного аналізу СМР (29). Показники антигенного тесту в сироватці були дещо нижчими, ніж у тесті на антиген СМР у порівнянні з посівом і мікроскопією СМР.

При реакції латекс-аглютинації чутливість становила 96,8% (95% ДІ: 94,8–98,2%), специфічність – 98,6% (95% ДІ: 97,9–99,1%), позитивна прогностична цінність становила 92,4% (95% ДІ: 80,7–100,0), а негативна прогностична цінність – 99,2% (95% ДІ: 97,2–100,0%). Результативність тесту була аналогічною для імуноферментного аналізу. Імунохроматографічний аналіз сироватки показав 100% чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність і негативну прогностичну цінність порівняно з посівом і мікроскопією СМР.

Останні дані також показують відмінну конкордантність між імунохроматографічним аналізом, виконаним із застосуванням цільної крові, порівняно із сироваткою і плазмою, і тому цей аналіз наразі схвалений для застосування в цільній крові (30). Однак при дослідженні сечі його діагностична точність виявилася низькою з високою часткою хибно позитивних результатів (31).

Криптококова пневмонія

Було отримано обмежену кількість даних про оцінку продуктивності тесту серед людей з ізольованою легеневою хворобою. Імунохроматографічний аналіз сироватки показав сукупну чутливість 100% у порівнянні з посівом крові і 95,6% порівняно з імуноферментним аналізом сироватки (32). Сукупна чутливість реакції латекс-аглютинації сироватки у порівнянні з посівом легень становила 37,3% (95% ДІ 26,4-49,3) (2,33,34). Сукупна чутливість імуноферментного аналізу порівняно з посівом крові склала 88,9% (95% ДІ 70,8-97,6) (9,32) (Додаток 2).

Неменінгеальна та нелегенева криптококова інфекція

Для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, з підозрою на неменінгеальну та нелегенову криптококову інфекцію аналіз сироватки, плазми або цільної крові з використанням криптококового антигену може використовуватися разом з гістопатологічним дослідженням та/або посівом зразків відповідної тканини або біологічної рідини та виключенням інших діагнозів. Також може бути використано мікроскопічне дослідження із забарвленням тушшю або аналіз на криптококовий антиген відповідних зразків тканини або біологічної рідини.

Показники чутливості та специфічності, отримані при діагностичних дослідженнях різних груп населення з порівнянням різних методів дослідження

Тип зразка	Вид тесту	Порівняно з	Наукові роботи	Сукупна чутливість (%) (95%CI)	Сукупна специфічність (%) (95%CI)	Сукупна позитивна прогностична цінність (%) (95%CI)	Сукупна негативна прогностична цінність (%) (95%CI)
Підозра на криптококовий менінгіт							
СМР	Латекс-аглотинація СМР	Посів та мікроскопія СМР для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(1-16)	98.2 (97.6–98.7)	96.8 (96.1–97.5)	96.5 (96.0–97.0)	98.4 (98.0–98.8)
			Сукупна оцінка (3,7,12-15)	98.7 (98.3–99.1)	96.8 (96.2–97.4)	86.6 (85.4–87.8)	99.7 (99.5–99.9)
	Імуноферментний аналіз СМР	Посів СМР для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(12,15)	100.0 (95.0–100.0)	98.3 (95.1–99.6)	96.1 (93.6–98.4)	100.0 (100.0–100.0)
	Імунохроматографічний аналіз СМР	Латекс-аглотинація СМР для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(20–22)	94.1 (91.8–96.4)	97.1 (95.4–98.8)	97.7 (96.2–99.2)	92.7 (90.1–95.3)
	Імуноферментний аналіз СМР	Латекс-аглотинація СМР для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(17–19,23,24)	98.5 (97.6–99.4)	99.2 (98.6–99.9)	92.9 (91.0–94.8)	99.8 (99.5–100.0)
	Імунохроматографічний аналіз СМР	Імуноферментний аналіз СМР для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(23)	100.0 (100.0–100.0)	99.8 (99.4–100.0)	97.2 (95.7–98.7)	100.0 (100.0–100.0)

	Забарвлення СМР тушшю	Посів та мікроскопія СМР для людей з підозрою на криптококоз	1,5,6,8,10 – 12,24–26)	90.3 (89.3–91.3)			
			Сукупна оцінка (12)	93.5 (93.5)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)	90.9 (90.9)
Сироватка	Латекс-аглотинація сироватки	Посів та мікроскопія СМР або клінічне захворювання людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(1,2,4,6–8,12,14,15,27,28)	96.1 (95.3–100.0)			
			Сукупна оцінка (7,12,14,15,27,28)	95.2 (94.3–96.1)	98.6 (98.1–99.1)	90.5 (89.2–91.8)	99.3 (98.9–99.7)
	Імуноферментний аналіз сироватки	Посів та мікроскопія СМР для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(12,15,29,35)	98.4 (96.7–100.0)			
			Сукупна оцінка (12,15)	96.8 (94.0–99.6)	97.7 (95.3–100.0)	96.8 (94.0–99.6)	97.7 (95.3–100.0)
	Латекс-аглотинація сироватки	Імуноферментний аналіз сироватки для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(17–19,21,36)	97.2 (96.5–97.9)	99.3 (95.7–100.0)	94.9 (93.8–95.8)	99.6 (99.3–99.9)
	Імунохроматографічний аналіз сироватки	Латекс-аглотинація сироватки для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(37)	100.0 (97.4–100.0)	96.8 (93.7–98.6)	95.7 (91.4–98.0)	100.0 (98.1–100.0)
	Імунохроматографічний аналіз сироватки	Посів та мікроскопія СМР для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(29,35)	100.0 (97.6–100.0)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
	Імунохроматографічний аналіз сироватки	Імуноферментний аналіз сироватки для людей з підозрою на криптококовий менінгіт	(20–22,24,36,37)	92.8 (91.7–94.0)	99.4 (99.0–99.8)	97.4 (96.7–98.1)	98.3 (97.8–98.9)
Імунохроматографічний аналіз сироватки	Імуноферментний аналіз сироватки для людей з	(23)	100.0 (100.0)	96.2 (96.2)	66.1 (66.1)	100.0 (100.0)	

		підозрою на криптококоз (криптококовий менінгіт в комплексі з пневмонією)					
Діагностовано криптококову пневмонію							
Сироватка	Латекс-аглютинація сироватки	Легеневий посів для людей з криптококовою пневмонією	(2,33,34)	37.3 (26.4–49.3)			
	Імуноферментний аналіз сироватки	Посів крові для людей з криптококовою пневмонією	(9,32)	88.9 (70.8–97.6)			
	Імунохроматографічний аналіз сироватки	Посів для людей із захворюванням органів дихальної системи	(32)	100.0 (100.0)			
	Імунохроматографічний аналіз сироватки	Імуноферментний аналіз сироватки для людей із захворюванням органів дихальної системи (п'ятихвилинна інкубація)	(32)	90.1 (90.1)	99.5 (99.5)	97.6 (97.6)	97.6 (97.6)
Підозра на криптококовий менінгіт							
Сироватка	Імунохроматографічний аналіз сироватки	Імуноферментний аналіз сироватки для людей із захворюванням органів дихальної системи (п'ятнадцятихвилинна інкубація)	(32)	95.6 (95.6)	99.5 (99.5)	97.8 (97.8)	98.9 (98.9)
Сукупна оцінка надана в наукових роботах, в яких розглянуто чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність та негативну прогностичну цінність.							

Посилання

1. Antinori S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Manini F et al. *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of Italian AIDS patients: natural history and autopsy findings. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20:711–7.
2. Batungwanayo J, Taelman H, Bogaerts J, Allen S, Lucas S, Kagame A et al. Pulmonary cryptococcosis associated with HIV-1 infection in Rwanda: a retrospective study of 37 cases. *AIDS*. 1994; 8:1271–6.
3. Bogaerts J, Rouvroy D, Taelman H, Kagame A, Aziz MA, Swinne D et al. AIDS-associated cryptococcal meningitis in Rwanda (1983–1992): epidemiologic and diagnostic features. *J Infect*. 1999; 39:32–7.
4. Calvo B, Fischman O, Castelo Filho A, Reis Filho J, Del Bianco R, Barbosa RM et al. [Detection of capsular polysaccharide antigen of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS and neurocryptococcosis in São Paulo, Brazil]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991; 33:485–90.
5. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:499–508.
6. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989; 321:794–9.
7. Desmet P, Kayembe KD, De Vroey C. The value of cryptococcal serum antigen screening among HIV-positive/AIDS patients in Kinshasa, Zaire. *AIDS*. 1989; 3:77–8.
8. Likasitwattanakul S, Poneprasert B, Sirisanthana V. Cryptococcosis in HIV infected children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004; 34:935–9.
9. Lin TY, Yeh KM, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Cryptococcal disease in patients with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009; 42:220–6.
10. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, Mirza SA, Gould SM, Mhlongo N et al. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naïve South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS*. 2006;20:2199–206.
11. Rozenbaum R, Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 1994; 18:369–80.
12. Saha DC, Xess I, Biswas A, Bhowmik DM, Padma MV. Detection of *Cryptococcus* by conventional, serological and molecular methods. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 8):1098–105.
13. Sekhon AS, Garg AK, Kaufman L, Kobayashi GS, Hamir Z, Jalbert M et al. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for the detection of cryptococcal antigen. *Mycoses*. 1993; 36:31–4.
14. Swinne D, Bogaerts J, Van de Perre P, Batungwanayo J, Taelman H. Evaluation of the cryptococcal antigen test as a diagnostic tool of AIDS-associated cryptococcosis in Rwanda. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1992; 72:283–8.

15. Tanner DC WM, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller LB. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol.* 1994; 32:1680–4.
16. Wadhwa A, Kaur R, Bhalla P. Profile of central nervous system disease in HIV/AIDS patients with special reference to cryptococcal infections. *Neurologist.* 2008; 14:247–51.
17. Frank UK, Nishimura SL, Li NC, Sugai K, Yajko DM, Hadley WK et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of cryptococcal capsular polysaccharide antigen in serum and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* 1993; 31:97–101.
18. Gade W, Hinnefeld SW, Babcock LS, Gilligan P, Kelly W, Wait K et al. Comparison of the PREMIER cryptococcal antigen enzyme immunoassay and the latex agglutination assay for detection of cryptococcal antigens. *J Clin Microbiol.* 1991; 29:1616–9.
19. Knight FR. New enzyme immunoassay for detecting cryptococcal antigen. *J Clin Pathol.* 1992; 45:836–7.
20. Rolfes M, Butler E, von Hohenberg M, Nabeta H, Kwizera R, Rajasingham R et al. Evaluation of a novel point-of-care lateral flow assay to detect cryptococcal antigen in plasma and CSF. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 5–8 March 2012.
21. Clarke S, Gibb R. Evaluation of the IMMY cryptococcal antigen lateral flow assay for detection of cryptococcal antigen. Australian Society for Microbiology 2012 Annual Scientific Meeting, Brisbane, Australia, 1–5 July 2012.
22. Vijayan T, Bauman S, Chiller T, Klausner J. Test performance of a novel lateral-flow assay to detect cryptococcal disease. Infectious Disease Week, San Diego, CA, USA, 16–21 October 2012.
23. Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA, Neary B, Barker AP, Bauman S et al. Large-scale evaluation of the immuno-mycologics lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20:52–5.
24. CrAg LFA (cryptococcal antigen lateral flow assay). Norman (OK): IMMY Diagnostics; 2018 (<http://www.immy.com/products/lateral-flow-assays/crag-lfa/#1473450453921-a2843b7f7b86>, accessed 17 January 2018).
25. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:67.
26. Sathyanarayanan V, Razak A, Chakraborty J. Clinical profile of disseminated cryptococcal infection – a case series. *Asian Pacific Trop Med.* 2010; 3:818–20.
27. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS.* 2002; 16:1031–8.

28. Nelson MR, Bower M, Smith D, Reed C, Shanson D, Gazzard B. The value of serum cryptococcal antigen in the diagnosis of cryptococcal infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Infect.* 1990; 21:175–81.
29. Jarvis JN, Percival A, Bauman S, Pelfrey J, Meintjes G, Williams GN et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:1019–23.
30. Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, Kiggundu R, Velamakanni S, Meya DB et al. Evaluation of fingerstick cryptococcal antigen lateral flow assay in HIV-infected persons: a diagnostic accuracy study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61:464–7.
31. Longley N, Jarvis JN, Meintjes G, Boulle A, Cross A, Kelly N et al. Cryptococcal antigen screening in patients initiating ART in South Africa: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2016; 62:581–7.
32. Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, Surinthonng Y, Autthateinchai R, Sawatwong P et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:321–5.
33. Helou S, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH, Negroni R. [Respiratory cryptococcosis in HIV positive patients.]. *Rev Iberoam Micol.* 1999; 16:126–9.
34. Taelman H, Bogaerts J, Batungwanayo J, Van de Perre P, Lucas S, Allen S. Failure of the cryptococcal serum antigen test to detect primary pulmonary cryptococcosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1994; 18:119–20.
35. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20:45–53.
36. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Bestrom JE, Rollins LO. Comparison of four assays for the detection of cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19:1988–90.
37. Boulware DR, Meya D, Longley N, Govender N, Jarvis J, Neary B et al. Multicenter evaluation of a novel POC assay for the detection of cryptococcal antigen in HIV-infected persons with and without cryptococcal meningitis. 52nd Inter-Science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 9.