



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО



**РУКОВОДСТВО
О ВРЕМЕНИ НАЗНАЧЕНИЯ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ И ПО ДОКОНТАКТНОЙ
ПРОФИЛАКТИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

СЕНТЯБРЬ 2015 г.

Это ускоренное издание методических рекомендаций станет частью пересмотренного обновленного сводного руководства ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, публикация которого запланирована на 2016 г.



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО О ВРЕМЕНИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ПО ДОКОНТАКТНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

СЕНТЯБРЬ 2015 г.

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

ISBN 978 92 890 5141 5

© **Всемирная организация здравоохранения, 2016 г.**

Документ первоначально выпущен штаб-квартирой Всемирной организации здравоохранения в Женеве под названием *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV* в июле 2015 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и акронимов	6
Определения ключевых терминов	7
Выражение благодарности	9
Рабочее резюме	12
Основные положения новых рекомендаций	13
1. Введение	16
1.1 Мероприятия системы здравоохранения в области борьбы с ВИЧ-инфекцией	16
1.2 Цели	16
1.3 Целевая аудитория	17
1.4 Руководящие принципы	17
1.5 Методы разработки руководства	17
1.5.1 Конфликт интересов	17
1.5.2 Эксперты, внесшие вклад в разработку Руководства	18
1.5.3 Методы синтеза доказательств	19
1.5.4 Независимая экспертная оценка	21
2. Рекомендации	24
2.1 Когда начинать антиретровирусную терапию	24
2.1.1 Когда начинать АРВТ у взрослых (>19 лет)	24
2.1.2 Когда начинать АРВТ у беременных и кормящих женщин	30
2.1.3 Когда начинать АРВТ у подростков (10–19 лет)	35
2.1.4 Когда начинать АРВТ у детей до 10 лет	37
2.2 Пероральная доконтактная профилактика (ДКП) ВИЧ-инфицирования	41
2.3 Программные аспекты реализации рекомендаций	50
3. Публикация, распространение и оценка рекомендаций	54
Библиография	55
Приложение 1. Декларация конфликта интересов, Группа по разработке клинических руководств, июнь 2015 г.	68

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И АКРОНИМОВ

AFR	Африканский регион ВОЗ
AMR	Американский регион ВОЗ
CDC	Центр США по контролю и профилактике заболеваний
EMR	Регион Восточного Средиземноморья ВОЗ
EUR	Европейский регион ВОЗ
FTC	эмтрицитабин
GRADE	система классификации и оценки качества рекомендаций
PICO	аббревиатура англ. слов «population, intervention, comparison, outcome» (популяция, вмешательство, сравнение, исход)
SEAR	Регион Юго-восточной Азии ВОЗ
TDF	тенофовир дизопроксил фумарат
WPR	Регион Западной части Тихого океана ВОЗ
АРВ	антиретровирусный препарат
АРВТ	антиретровирусная терапия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДКП	доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции
ППМР	профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ЮНЭЙДС	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу

ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ТЕРМИНОВ

Общая информация

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. Имеются два типа ВИЧ: **ВИЧ-1** и **ВИЧ-2**.

ВИЧ-1 является причиной подавляющего большинства случаев ВИЧ-инфекции в мире.

Термины, относящиеся к возрастным и другим специфическим группам населения

Чтобы обеспечить последовательное использование терминологии в рамках настоящего руководства, ниже приведены определения таких возрастных категорий, как взрослые, подростки, дети и младенцы (грудные дети). При этом признается, что другие учреждения могут использовать иные определения.

- **Взрослыми** являются лица старше 19 лет.
- **Подростками** являются лица в возрасте от 10 до 19 лет включительно.
- **Детьми** являются лица в возрасте до 10 лет
- **Грудными детьми** (младенцами) являются дети в возрасте до одного года.

Серодискордантные пары – это пары, в которых один из партнеров является ВИЧ-положительным, а другой – ВИЧ-отрицательным. В контексте данного документа термин «пара» означает двух человек, поддерживающих стабильные сексуальные отношения, в рамках которых каждый из них называется партнером. Характер этих отношений определяется конкретными людьми по-разному и он значительно варьируется в зависимости от культурных и социальных условий.

Ключевые группы населения – определенные группы людей, которые во многих местах и ситуациях в непропорционально большой степени страдают от ВИЧ-инфекции. Эти люди часто сталкиваются с правовыми и социальными проблемами, включая препятствия для доступа к профилактике и лечению ВИЧ-инфекции, что увеличивает их уязвимость к ВИЧ-инфекции. К числу ключевых групп, как правило, относятся: 1) мужчины, имеющие секс с мужчинами, 2) люди, употребляющие инъекционные наркотики, 3) люди, находящиеся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях, 4) секс-работники и 5) трансгендеры.

Уязвимые группы населения – это группы людей, которые уязвимы к ВИЧ-инфицированию в определенных ситуациях или обстоятельствах. В эту категорию входят подростки (особенно девочки-подростки в странах Африки южнее Сахары), сироты, люди с ограниченными возможностями, а также мигранты и мобильные работники. Эти люди также могут сталкиваться с социальными и юридическими препятствиями, ограничивающими их доступ к услугам профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. Воздействие ВИЧ на эти группы населения не является однородным во всех странах и на различных этапах эпидемии ВИЧ-инфекции. Поэтому каждой стране следует тщательно проанализировать свои эпидемиологические и социальные особенности и определить те конкретные группы населения, которые являются наиболее уязвимыми и имеют важнейшее значение с точки зрения развития эпидемии ВИЧ-инфекции и принятия ответных мер.

Антиретровирусная терапия

АРВ-препараты (антиретровирусные препараты) – лекарства, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции и других ретровирусных инфекций.

АРВТ (антиретровирусная терапия) – комбинированное лечение ВИЧ-инфекции, предусматривающее одновременное применение трех или более АРВ-препаратов. АРВТ применяется на протяжении всей жизни.

Использование АРВ-препаратов для профилактики ВИЧ-инфекции – профилактический прием антиретровирусных препаратов для таких целей, как предотвращение передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), снижение риска передачи ВИЧ-инфекции среди серодискордантных пар, а также предотвращение заражения ВИЧ-инфекцией после и до возможного контакта с вирусом (постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции (ПКП) и доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции (ДКП)).

Вирусная супрессия, являющаяся целью АРВТ, означает снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (т.е. до уровня, находящегося ниже предела обнаружения ВИЧ с помощью имеющихся вирусологических тестов).

Вирусологическая неудача – этот термин используется для обозначения ситуации, когда достижение или поддержание адекватной вирусной супрессии оказывается невозможным.

Неудача лечения: Согласно текущим рекомендациям ВОЗ, вирусологическим критерием неудачи лечения является вирусная нагрузка, которая находится на уровне 1000 копий/мл или более.

Всеобщий доступ к АРВТ означает обеспечение высокого уровня ($\geq 80\%$) физической и финансовой доступности АРВТ для всех лиц, отвечающих установленным критериям лечения. Это не обязательно означает, что уровень охвата АРВТ составляет 100%.

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку: В предыдущих руководствах ВОЗ для обозначения различных подходов к предотвращению передачи ВИЧ от матери ребенку использовались термины «варианты А, В и В+». В руководстве ВОЗ 2013 г. рекомендуется выбор между двумя следующими подходами: 1) предоставление АРВТ во время беременности и кормления грудью женщинам, которые в противном случае не отвечают критериям назначения АРВТ (вариант В) и 2) предоставление пожизненной АРВТ всем беременным и кормящим женщинам, живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4-лимфоцитов или клинической стадии ВИЧ-инфекции (вариант В+).

Предоставление услуг здравоохранения

Континуум услуг в связи с ВИЧ-инфекцией (*continuum of HIV services*) означает предоставление людям, подверженным риску инфицирования или живущим с ВИЧ (а также членам их семей), комплексных услуг по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. В число таких услуг входят следующие: комплексная профилактика ВИЧ-инфекции, включая доконтактную профилактику; тестирование на ВИЧ и охват диспансерным наблюдением; лечение оппортунистических инфекций и других сопутствующих заболеваний; назначение, проведение и мониторинг АРВТ; своевременный переход на АРВТ второго и третьего ряда; оказание паллиативной помощи.

Континуум услуг при ВИЧ-инфекции (*continuum of HIV care*) означает оказание ЛЖВ комплексной лечебно-профилактической и медико-социальной помощи.

Подход с позиции общественного здравоохранения означает, что основное внимание в работе системы здравоохранения уделяется вопросам укрепления и сохранения здоровья населения, а не вопросам лечения отдельных больных. Такой подход призван обеспечить максимально широкий доступ людей к высококачественным услугам здравоохранения на общепопуляционном уровне на основе упрощенных и стандартизированных методик и с соблюдением надлежащего баланса между внедрением высококачественных и проверенных на практике стандартов оказания помощи и теми услугами, которые могут быть реально предоставлены в широких масштабах в условиях ограниченных ресурсов. Применительно к ВИЧ-инфекции это означает следующее: применение упрощенных перечней рекомендуемых лекарств; широкое использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами в качестве терапии первой линии для взрослых, подростков и детей; медицинское обслуживание и выдача бесплатных лекарств в местах оказания услуг; разумная децентрализация и интеграция служб, предусматривающая перераспределение функций; использование упрощенных методов клинического мониторинга.

Профилактика ВИЧ-инфекции

Пероральная доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции (ДКП) означает прием АРВ-препаратов ВИЧ-отрицательными людьми до возможного контакта с ВИЧ с целью предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией.

Повышенный риск ВИЧ-инфицирования. Этот термин означает, что уровень заражения ВИЧ-инфекцией при отсутствии ДКП превышает 3%, вследствие чего ДКП становится потенциально экономически эффективным методом профилактики. Предложение ДКП людям, подвергающимся повышенному риску заражения ВИЧ-инфекцией, позволяет максимизировать выгоды в сопоставлении с рисками и издержками. В большинстве стран имеются люди, подвергающиеся повышенному риску ВИЧ-инфицирования, в том числе некоторые (но не все) члены ключевых и уязвимых групп населения, а также некоторые люди, не входящие в эти группы.

Комплексная профилактика ВИЧ-инфекции - использование комплекса поведенческих, биомедицинских и структурных методов профилактики передачи и заражения ВИЧ с целью максимально возможного снижения числа случаев ВИЧ-инфицирования.

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Внешние эксперты, внесшие вклад в подготовку доказательств

Систематические обзоры: Факультет Global Health Sciences, Калифорнийский университет в Сан-Франциско и Школа общественного здравоохранения им. Блумберга при Университете Джона Хопкинса, США.

Моделирование: HIV Modelling Consortium, leDEA Southern Africa Collaboration, leDEA West Africa и COHERE collaborations.

Обзоры литературных источников с качественными данными: Mami Kiritani, Florence Koechlin и Cadi Irvine (консультанты ВОЗ).

Консультации на уровне местных сообществ: Консультативный совет Африканского сообщества, AIDS Healthcare Foundation Ukraine, Азиатско-тихоокеанская сеть людей, живущих с ВИЧ, Asociación Via Libre, Европейская группа по лечению СПИДа, Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos de VIH/SIDA, Международное сообщество женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом, поддерживаемое Pangaia Global AIDS.

Ситуационный анализ: Paediatric AIDS Treatment for Africa (PATA).

Методист по системе GRADE: Nandi Siegfried (независимый клинический эпидемиолог, Южная Африка).

Сотрудники и консультанты ВОЗ

Meg Doherty (Департамент по ВИЧ/СПИДу) координировал общий процесс подготовки руководства в сотрудничестве с **Rachel Beanland** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу) и под руководством **Andrew Ball** и **Gottfried Hirsenschall** (Департамент по ВИЧ/СПИДу). **Rachel Baggaley** (Департамент по ВИЧ/СПИДу, ВОЗ) обеспечивала координацию разработки руководящих принципов, относящихся к доконтактной профилактике.

Alice Armstrong (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Annabel Baddeley** (Глобальная программа борьбы с туберкулезом), **Silvia Bertagnolio** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Boniface Dongmo Nguimfack** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Shaffiq Essajee** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Nathan Ford** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Haileyesus Getahun** (Глобальная программа борьбы с туберкулезом), **Cheryl Johnson** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Florence Koechlin** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Jessica Markby** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Alberto Matteelli** (Глобальная программа борьбы с туберкулезом), **Eyerusalem Kebede Negussie** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Kevin O'Reilly** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Martina Penazzato** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Joseph Perriens** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Françoise Renaud** (Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Michelle Rodolph** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Nathan Shaffer** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу), **Annette Verster** (Департамент по ВИЧ/СПИДу) и **Marco Vitoria** (Департамент по ВИЧ/СПИДу).

Кроме того, особой благодарности заслуживают **Mary Lyn Gaffield** (Департамент репродуктивного здоровья и научных исследований) и **Nigel Rollins** (Департамент охраны здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков).

Административную поддержку в ходе подготовки руководства обеспечивали **Valerie Amiel-Fourtas**, **Jasmin Leuterio**, **Jane Ndanareh** и **Laurent Poulain** из Департамента ВОЗ по ВИЧ/СПИДу.

Особой благодарности заслуживают Комитет ВОЗ по обзору руководящих принципов и его Секретариат: **Myriam Felber** и **Susan Norris**.

ВОЗ признает большой вклад специалиста ВОЗ по информационному обеспечению **Oyuntungalag Namjilsuren**, которая организовала редактирование и публикацию данного руководства, **Ian Grubb**, который оказал поддержку в написании документа, и **David Breuer**, который осуществил техническое редактирование рукописи.

Основная группа

Elaine Abrams (ICAP, Колумбийский университет, США), **Tsitsi Apollo** (Отдел по борьбе со СПИДом и туберкулезом, Министерство здравоохранения и благополучия детей. Зимбабве), **Janet Bhila Janet Bhila** (Y+ молодые люди, живущие с ВИЧ, Зимбабве), **Serge Eholie** (Трейшвилльская больница, Университет Абиджана, Кот-д'Ивуар), **Wafaa El Sadr** сопредседатель (ICAP, Колумбийский университет, США), **Paul Garner** (методист) (Ливерпульская школа тропической медицины, Соединенное Королевство), **Shannon Hadder** (Центры США по контролю и профилактике заболеваний), **Tim Hallett** (Консорциум по моделированию развития эпидемии ВИЧ-инфекции, Имперский Колледж Лондона, Соединенное Королевство), **Anthony Harries** (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство, и старший советник Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких (IUATLD)), **Salim Karim** (Центр Программы исследований СПИДа в Южной Африке (CAPRISA), Южная Африка), **Rebecca Matheson** (Международное сообщество женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом (МСЖ), Кения), **Fabio Mesquita** (Департамент по ЗППП, СПИДу и вирусному гепатиту, Министерство здравоохранения, Бразилия), **Julio Montaner** (Центр совершенства в области борьбы с ВИЧ/СПИДом, Британская Колумбия, США), **Natalia Nizova** (Украинский центр контроля за социально опасными заболеваниями, Министерство здравоохранения, Украина), **Yogan Pillay** (сопредседатель) (Стратегические программы здравоохранения, Национальный департамент здравоохранения, Претория, Южная Африка), **Douglas Shaffer** (Управление Глобального координатора по СПИДу, США), **Kenly Sikwese** (Консультативный совет Африканского сообщества (AFROCAF), Замбия), **Nandi Siegfried** (методист) (независимый клинический эпидемиолог, Южная Африка), **Annette Sohn** (TREAT Asia, Таиланд), **Stefano Vella** (Высший институт здравоохранения, Италия).

Группа по разработке клинических руководств

Председатели: **Elaine Abrams** (ICAP, Колумбийский университет, США) и **Serge Eholie** (Трейшвилльская клиническая больница, Кот-д'Ивуар).

Renaud Becquet (INSERM, Франция), **Pedro Cahn** (Fundacion Huesped, Аргентина), **Alexandra Calmy** (Женевская университетская больница, Швейцария), **Sergio Carmona** (NHLS, Южная Африка), **Mohamed Chakroun** (Fattouma Bourguiba Teaching Hospital, Тунис), **Nikoloz Chkhartishvili** (Научно-исследовательский центр по инфекционным болезням, СПИДу и клинической иммунологии, Грузия), **Martin Choo** (Азиатско-тихоокеанская сеть людей, живущих с ВИЧ, Малайзия), **David Cooper** (Институт Кирби, Австралия), **Mark Cotton** (Университет Стелленбош, Южная Африка), **Aleny Couto** (Министерство здравоохранения, Мозамбик), **Wondwossen Amogne Degu** (Школа медицины AA, Эфиопия), **Charles Flexner** (Школа медицины Университета Джона Хопкинса, США), **Peter Fonjungo** (Центры США по контролю и профилактике заболеваний), **Carlo Giaquinto** (Университет Падуи, Италия), **Diane Havlir** (Калифорнийский университет в Сан-Франциско, США), **Charles Holmes** (Научно-исследовательский центр инфекционных болезней в Замбии, США), **John Idoko** (Национальное агентство по борьбе со СПИДом, Нигерия), **Andreas Jahn** (ITECH, Малави), **Quarraisha Abdool Karim** (CAPRISA, Южная Африка), **Nagalingeswaran Kumarasamy** (YRGCARE, Медицинский центр, Индия), **Karine Lacombe** (Больница Святого Антония, Париж, Франция), **Loyce Maturu** (Africaid, Зимбабве), **Dorothy Mbori-Ngacha** (ЮНИСЕФ, Южная Африка), **Lynne Mofenson** (Фонд по детскому СПИДу им. Элизабет Глейзер, США), **Angela Mushavi** (Министерство здравоохранения и охраны детей, Зимбабве), **Landon Myer** (Университет Кейптауна, Южная Африка), **Angelina Namiba** (Positively UK, Соединенное Королевство), **Shinichi Oka** (Национальный Центр глобального здравоохранения и медицины, Токио, Япония), **Ryan Phelps** (Агентство США по международному развитию), **Andrew Prendergast** (Совет по медицинским исследованиям, Соединенное Королевство), **Elliot Raizes** (Центры США по контролю и профилактике заболеваний), **George Siberry** (Национальный институт детского здоровья и человеческого развития имени Юнис Кеннеди Шривер, США), **Annette Sohn** (TREAT Asia, Таиланд), **Bukiki Sylvere** (Международная коалиция по повышению готовности к лечению в Западной Африке, Кот-д'Ивуар), **Denis Tindyebwa** (Африканская сеть по уходу за детьми, пострадавшими от ВИЧ/СПИДа, Уганда), **Francois Venter** (Университет Витватерсранда, Южная Африка), **Heather Watts** (Управление Глобального координатора по СПИДу, Государственный департамент США), **Benjamin Young** (Международная ассоциация поставщиков услуг в сфере борьбы со СПИДом (IAPAC), США), **Олег Юрин** (Федеральный центр СПИДа, Российская Федерация) и **Fujie Zhang** (Национальный центр по борьбе с ИПП/СПИДом, Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний, КНР).

Группа внешнего обзора

Ruth Birgin (Международная сеть людей, употребляющих наркотики (INPUD), Австралия), **Olga Denisiuk** (Международный альянс по ВИЧ/СПИДу в Украине), **Agata Dziuban Gazeta** (Ягеллонский университет, Польша, и Международный комитет по правам секс-работников в Европе (ICRSE)), **Robert Grant** (Калифорнийский университет в Сан-Франциско, США), **Praphan Phanuphak** (Таиландское общество Красного Креста, Таиланд), **Jae Sevelius** (Калифорнийский университет в Сан-Франциско, США), **Nathan Shaffer** (консультант, Департамент по ВИЧ/СПИДу, ВОЗ) и **Joseph Tucker** (проект UNC, Китай).

Представители учреждений Организации Объединенных Наций и других партнерских организаций

Martin Auton (Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, Switzerland), **Smiljka De Lussigny** (UNITAID, Switzerland), **Peter Godfrey Fausett** (UNAIDS, Switzerland), **Chewe Luo** (UNICEF, Kenya), **Atienno Ojoo** (UNICEF) and **Carlos Passerelli** (UNAIDS, Switzerland).

Martin Auton (Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, Швейцария), **Smiljka De Lussigny** (ЮНИТЭЙД, Швейцария), **Peter Godfrey Fausett** (ЮНЭЙДС, Швейцария), **Chewe Luo** (ЮНИСЕФ, Кения), **Atienno Ojoo** (ЮНИСЕФ) и **Carlos Passerelli** (ЮНЭЙДС, Швейцария).

Финансирование

Подготовка данного руководства стала возможной благодаря грантам **Агентства США по международному развитию**, **Центров США по контролю и профилактике заболеваний** и **Фонда Билла и Мелинды Гейтс**.

ВОЗ также благодарит всех людей, принявших участие в организации и работе совещаний по определению первоочередных проблем и задач, в том числе членов Технической консультативной группы по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции за их помощь в разработке этого методического руководства.

РАБОЧЕЕ РЕЗЮМЕ

В 2013 г. ВОЗ опубликовала первое сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции во всех возрастных группах и слоях населения. Тщательный пересмотр этого руководства, основанный на новых научных данных и накопленном опыте, был проведен в 2015 г.

Целью этого ускоренного выпуска Руководства является широкое распространение двух ключевых рекомендаций, которые были разработаны при пересмотре Руководства в 2015 г. Согласно первой из этих рекомендаций АРВТ следует назначать всем людям, живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4-лимфоцитов. Вторая рекомендация заключается в том, что в рамках комплексной профилактики ВИЧ-инфекции людям с повышенным риском заражения ВИЧ следует предлагать ежедневно принимать пероральные АРВ-препараты для доконтактной профилактики ВИЧ-инфицирования. Первая рекомендация основана на опубликованных после 2013 г. данных клинических и обсервационных исследований, согласно которым более раннее начало АРВТ позволяет улучшить результаты лечения людей, живущих с ВИЧ, по сравнению с отсроченным лечением. Вторая рекомендация основана на результатах клинических исследований, подтверждающих эффективность антиретровирусного препарата тенофовир, используемого с целью доконтактной профилактики (ДКП) инфицирования ВИЧ в самых разнообразных местах, условиях и группах населения.

Ускоренная публикация этих двух рекомендаций будет способствовать существенному снижению числа людей, приобретающих ВИЧ-инфекцию и умирающих от ВИЧ-ассоциированных заболеваний, а также существенному улучшению здоровья населения на глобальном уровне. Публикуя эти рекомендации как можно скорее, ВОЗ стремится помочь странам своевременно подготовиться к их реализации и начать диалог, необходимый для того, чтобы национальные стандарты профилактики и лечения ВИЧ-инфекции своевременно корректировались с учетом важных научных достижений и новых научных данных.

Настоящее руководство предназначено, в первую очередь, для руководителей национальных программ по борьбе с ВИЧ-инфекцией, которые будут отвечать за адаптацию и реализацию новых рекомендаций в своих странах. Руководство также будет представлять интерес для широкого круга других заинтересованных сторон, включая национальные программы борьбы с туберкулезом и организации гражданского общества, а также для национальных и международных спонсоров программ по борьбе с ВИЧ-инфекцией.

Рекомендации в данном руководстве будут частью обновленного сводного руководства ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, публикация которого запланирована на 2016 г. Полное сводное руководство будет включать как полный набор клинических рекомендаций, так и дополнительные руководящие принципы проведения мероприятий и оказания медицинской помощи, что будет способствовать практической реализации рекомендаций.

Участники организованного ВОЗ совещания Группы по разработке клинических руководств составили приведенные здесь рекомендации на основе систематических обзоров, которые обобщили все данные, имеющиеся на июнь 2015 г. Для определения качества доказательной базы и силы рекомендаций была использована система GRADE.

Для реализации амбициозных целей ЮНЭЙДС по противодействию ВИЧ-инфекции, поставленных на 2020 г. (Fast-Track targets for 2020), включая существенное снижение показателей ВИЧ-инфицирования и смертности от ВИЧ-инфекции и достижение целей «90–90–90», необходимо, чтобы в ближайшие годы страны еще больше активизировали меры противодействия ВИЧ-инфекции. Кроме того, гораздо больше усилий следует приложить для того, чтобы ключевые и уязвимые группы населения и подростки могли иметь доступ к основным услугам по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции. Реализация рекомендаций, содержащихся в данном руководстве, будет способствовать достижению этих целей и, в конечном счете, прекращению эпидемии СПИДа как серьезной угрозы для общественного здоровья к 2030 г.

Резюме рекомендаций

В нижеприведенной таблице обобщены все рекомендации, приведенные в этом документе. Рекомендация о том, когда начинать АРВТ у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), подразделяется на конкретные рекомендации для взрослых людей, беременных и кормящих женщин, подростков (10-19 лет), детей в возрасте от 1 года до 10 лет и детей в возрасте до 1 года.

Резюме рекомендаций, содержащихся в данном руководстве

Рекомендация 1: Когда начинать АРВТ у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ)			
Целевая группа населения	Конкретная рекомендация	Сила рекомендации	Качество доказательств
Взрослые люди ^a (>19 лет)	АРТ следует назначать всем взрослым, живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4-лимфоцитов	Сильная	Среднее НОВОЕ
	АРТ следует назначать в первую очередь всем лицам с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (стадия 3 и 4 по классификации ВОЗ) и лицам с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм ³	Сильная	Среднее
Беременные и кормящие женщины	Пожизненную АРВТ следует назначать всем беременным и кормящим женщинам, живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4-лимфоцитов	Сильная	Среднее ОБНОВЛЕНИЕ
Подростки (10–19 лет)	АРТ следует назначать всем подросткам, живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4-лимфоцитов	Условная	Низкое НОВОЕ
	В первую очередь АРВТ следует назначать всем подросткам с продвинутой стадией ВИЧ инфекции (стадия 3 и 4 по классификации ВОЗ) и людям с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм ³	Сильная	Среднее
Дети (от 1 года до <10 лет)	АРТ следует назначать всем живущим с ВИЧ детям в возрасте от 1 года до <10 лет независимо от уровня CD4-лимфоцитов	Условная	Низкое НОВОЕ
	АРТ следует назначать в первую очередь всем детям <2 лет и детям с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (стадия 3 и 4 по классификации ВОЗ) и лицам с долей CD4-клеток <25% (если <5 лет) или с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм ³ (если ≥ 5 лет)	Сильная	Среднее
Дети до 1 года	АРТ следует назначать всем ВИЧ-инфицированным детям до 1 года независимо от уровня CD4-лимфоцитов	Сильная	Среднее

Рекомендация 2: Пероральная доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции (ДКП)			
Целевая группа населения	Конкретная рекомендация	Сила рекомендации	Качество доказательств
ВИЧ-отрицательные люди, подвергающиеся повышенному риску ВИЧ-инфицирования ^а	В рамках комплексной профилактики ВИЧ-инфекции людям с повышенным риском заражения ВИЧ-инфекцией для дополнительной защиты следует предлагать использовать пероральные АРВ-препараты, содержащие тенофовир, для доконтактной профилактики инфицирования ВИЧ.	Сильная	Высокое

НОВОЕ

^а При полном выполнении этой рекомендации утратят свою актуальность следующие рекомендации ВОЗ от 2013 г.:

- АРТ рекомендуется для всех ЛЖВ, больных туберкулезом, независимо от уровня CD4-лимфоцитов (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Коинфекция ВИЧ/ВГВ: АРВТ следует начинать при любом уровне CD4-лимфоцитов, если пациент страдает от тяжелого хронического заболевания печени (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Серодискордантные пары: ВИЧ-положительным партнерам в серодискордантных парах следует предлагать АРВТ при любом количестве CD4-лимфоцитов, чтобы снизить риск передачи вируса неинфицированным партнерам (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

^б При полном выполнении этой рекомендации утратят свою актуальность следующие рекомендации ВОЗ от 2012 и 2014 гг.

- Серодискордантные пары (2012 г.): В случаях, когда серодискордантный статус пары установлен и для снижения риска заражения неинфицированного партнера требуются дополнительные меры, можно рассмотреть возможность ежедневного приема пероральных препаратов ДКП (например, тенофовира или комбинации тенофовира и эмтрицитабина) (*условная рекомендация, высокое качество доказательств*).
- Мужчины, имеющие секс с мужчинами, и трансгендерные женщины (2012 г.): В странах, где риску ВИЧ-инфицирования подвергаются мужчины и трансгендерные женщины, имеющие секс с мужчинами, и они нуждаются в дополнительной защите от ВИЧ-инфекции, можно рассмотреть возможность ежедневного перорального приема АРВ-препаратов (тенофовира или комбинации тенофовира и эмтрицитабина) с целью ДКП (*условная рекомендация, высокое качество доказательств*).
- Мужчины, имеющие секс с мужчинами (2014 г.): В пакет мероприятий по предотвращению передачи ВИЧ среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, в качестве дополнительного профилактического средства рекомендуется включить доконтактную профилактику ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

ВВЕДЕНИЕ

01

1.1 Мероприятия системы здравоохранения в области борьбы с ВИЧ-инфекцией	16
1.2 Цели	16
1.3 Целевая аудитория	17
1.4 Руководящие принципы	17
1.5 Методы разработки руководства	17
1.5.1 Конфликт интересов	17
1.5.2 Эксперты, внесшие вклад в разработку Руководства	18
1.5.3 Методы синтеза доказательств	19
1.5.4 Независимая экспертная оценка	21

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 Мероприятия системы здравоохранения в области борьбы с ВИЧ-инфекцией

ВОЗ впервые опубликовала руководство по использованию АРВ-препаратов для лечения ВИЧ-инфекции среди взрослых и подростков в 2002 г. (1) и руководство по использованию АРВ-препаратов для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) в 2004 г. (2). В обновленных в 2006 г. изданиях руководств (3–5) было введено понятие подхода общественного здравоохранения, предусматривающего использование упрощенных и стандартизированных схем АРВ-терапии и клинического мониторинга (6). В 2013 г. ВОЗ пересмотрела и объединила эти и другие инструктивно-методические документы, касающиеся АРВТ, в единое сводное руководство, в котором рассматриваются вопросы использования АРВ-препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции во всех возрастных группах и слоях населения и на всех этапах непрерывного оказания помощи в связи с ВИЧ-инфекцией (7). В 2015 г. ведется работа по пересмотру и обновлению Сводного руководства 2013 г. с целью опубликования нового руководства в 2016 г.

В период, прошедший после последнего пересмотра Руководства в 2013 г., появились дополнительные фактические данные, указывающие на то, что более раннее начало АРВТ ассоциируется с лучшими долгосрочными клиническими конечными результатами у людей, живущих с ВИЧ, по сравнению с отсроченным лечением. Помимо этого, большинство стран признали оперативные и программные преимущества предоставления пожизненной АРВТ всем беременным и кормящим женщинам как с точки зрения охраны здоровья матери, так и с точки зрения профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Результаты клинических испытаний также подтвердили эффективность TDF (тенофовир дизопроксил fumarate), принимаемого отдельно или в комбинации с эмтрицитабинем (FTC) с целью доконтактной профилактики ВИЧ-инфицирования (ДКП) в самых различных географических зонах, условиях и группах населения. Для групп населения, подвергающихся повышенному риску заражения ВИЧ-инфекцией, ДКП является важным новым средством предотвращения ВИЧ-инфицирования. Кроме того, существенно возросло осознание необходимости энергичных усилий по расширению доступа к лечению и профилактике ВИЧ-инфекции членов сообществ с самым высоким бременем ВИЧ-инфекции, подростков, а также членов ключевых и уязвимых групп населения на всех стадиях эпидемии.

1.2 Запланированные цели

Цель данного руководства заключается в том, чтобы как можно быстрее сделать общедоступными две новые рекомендации ВОЗ, разработанные в процессе обзора, проведенного в 2015 г. Эти рекомендации касаются 1) сроков начала антиретровирусной терапии для людей, живущих с ВИЧ, и 2) того, как нужно проводить ДКП, чтобы защитить людей от заражения ВИЧ-инфекцией.

Реализация этих рекомендаций на национальном уровне будет иметь важные последствия для приоритетов соответствующих программ, для финансирования и для предоставления соответствующих услуг. Благодаря ускоренной публикации этих рекомендаций национальные программы по ВИЧ-инфекции смогут начать необходимый диалог между национальными и международными партнерами, чтобы ускорить процесс практической реализации новых рекомендаций.

Быстрое принятие и реализация рекомендаций, содержащихся в данном руководстве, также будет способствовать достижению амбициозных глобальных целей и целевых ориентиров в отношении ВИЧ-инфекции в ближайшие годы, включая цель «90-90-90»¹ (8). Кроме того, такое совершенствование мер противодействия ВИЧ-инфекции будет способствовать достижению целей устойчивого развития, относящихся к здоровью, с акцентом на обеспечение всеобщего охвата услугами здравоохранения и предоставление всем людям необходимым и высококачественных медицинских услуг, не требующих больших финансовых затрат, как это указано в глобальной стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ-инфекции на 2016–2021 гг. (9).

¹ Согласно цели «90-90-90» к 2020 г. 90% всех людей, живущих с ВИЧ, будут знать свой ВИЧ-статус; 90% всех людей с диагнозом ВИЧ-инфекции будут получать АРВТ; и у 90% всех людей, получающих лечение, будет достигнута вирусная супрессия.

Рекомендации в данном руководстве станут частью пересмотренного сводного руководства ВОЗ по использованию АРВ-препаратов, которое будет опубликовано в 2016 г. Полное сводное руководство будет содержать дополнительные руководящие принципы по проведению мероприятий и оказанию медицинской помощи, что будет способствовать реализации рекомендаций Руководства на страновом уровне. В частности, этот документ послужит ценным пособием по эффективной интеграции стратегий и услуг по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции и других стратегий и услуг здравоохранения в целях оптимизации качества на всех этапах континуума услуг, включая повышение приверженности лечению и удержание пациентов в системе лечения и ухода.

1.3 Целевая аудитория

Данное руководство предназначено, в первую очередь, для руководителей национальных программ по ВИЧ. Оно также будет представлять интерес для следующих категорий пользователей:

- национальные консультативные советы по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции;
- руководители национальных программ по борьбе с туберкулезом;
- руководители национальных программ по борьбе с гепатитом;
- руководители программ по охране здоровья матерей, новорожденных и детей и программ по охране репродуктивного здоровья;
- практические врачи и другие поставщики медицинских услуг;
- руководители национальных лабораторных служб;
- люди, живущие с ВИЧ, и местные общественные организации; и
- международные и двусторонние учреждения и организации, которые оказывают финансовую и техническую поддержку программам противодействия ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов.

1.4 Руководящие принципы

Данное руководство разрабатывалось на основе следующих руководящих принципов, которыми следует руководствоваться и при реализации конкретных рекомендаций Руководства.

- Руководство должно способствовать более эффективному и быстрому достижению важных глобальных целей, поставленных на 2016–2021 гг. в области здравоохранения, включая цель противодействия ВИЧ-инфекции.
- Руководство было разработано с целью расширения масштабов использования АРВ-препаратов в рамках континуума услуг по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, основанных на принципах охраны здоровья населения.
- В дополнение к укреплению континуума услуг в связи с ВИЧ-инфекцией, все рекомендации, приведенные в Руководстве, следует реализовывать с целью укрепления общей системы здравоохранения, особенно ее звеньев, занимающихся оказанием первичной медицинской помощи и лечением хронических заболеваний.
- Осуществление принципов, изложенных в Руководстве, должно сопровождаться усилиями по поощрению и защите гражданских прав людей, нуждающихся в услугах в связи с ВИЧ-инфекцией, включая следующие: обеспечение информированного согласия пациента, предотвращение стигматизации и дискриминации при предоставлении услуг, а также содействие гендерному равенству.
- Рекомендации, содержащиеся в данном руководстве, следует реализовывать с учетом местных условий, таких, например, как характер эпидемии ВИЧ-инфекции, наличие ресурсов, организационная структура и потенциал системы здравоохранения, а также предполагаемая эффективность выполнения рекомендаций с точки зрения затрат.

1.5 Методы разработки руководства

1.5.1 Конфликт интересов

Все внешние эксперты, внесшие вклад в разработку данного руководства, включая членов основной группы, группы по разработке клинических рекомендаций и группы внешнего обзора, заполнили используемую ВОЗ декларацию конфликта интересов. В соответствии с процедурой ВОЗ в отношении декларации конфликта интересов экспертов, краткая биография каждого члена группы по разработке клинических руководств была размещена на сайте ВОЗ по ВИЧ-инфек-

ции в течение 14 дней с описанием цели совещания. Каких-либо замечаний или возражений относительно членского состава Группы не было.

Ответственный технический сотрудник рассмотрел все декларации о конфликте интересов, заполненные членами Группы по разработке клинических руководств. Кроме того, был согласован и документирован план действий в случае каждого объявленного конфликта интересов (Приложение 1 содержит официально зарегистрированные сведения о декларациях конфликта интересов и соответствующих управленческих решениях). Все заявленные конфликты интересов и пути разрешения этих конфликтов были обсуждены с председателями заседаний и методистом. Декларации конфликта интересов были распространены в начале совещания группы по разработке клинических руководств среди ее членов, а также тщательно рассмотрены членами Руководящей группы по руководствам ВОЗ и методистом по системе GRADE. Большинство членов Группы по разработке клинических руководств не имели каких-либо серьезных конфликтов интересов применительно к этому совещанию.

Были предприняты все усилия к тому, чтобы у членов Группы по разработке клинических руководств риск потенциального конфликта интересов был сведен к минимуму. Руководящая группа ВОЗ по разработке руководств признает, что ограничение участия ключевых экспертов является сложной задачей ввиду как значительного вклада фармацевтических компаний в исследования, относящиеся к ВИЧ-инфекции, и клинические испытания АРВ-препаратов, так и участия ряда экспертов в качестве исследователей в соответствующих клинических испытаниях.

Руководящая группа ВОЗ по разработке руководств провела оценку всех заполненных деклараций конфликта интересов, полученных от других внешних экспертов, принимающих участие в разработке руководства. Возможность участия отдельных экспертов была рассмотрена с учетом указанного в декларации конфликта интересов. Все декларации конфликта интересов форм будут храниться в электронном файле в Департаменте ВОЗ по ВИЧ/СПИДу не менее 10 лет.

Подготовка данного руководства стала возможной благодаря грантам Агентства США по международному развитию, Центров США по контролю и профилактике заболеваний и Фонда Билла и Мелинды Гейтс.

1.5.2 Эксперты, внесшие вклад в разработку Руководства

Три внешние группы экспертов провели ряд систематических обзоров с целью поиска данных в поддержку рекомендаций, изложенных в настоящем руководстве. Приложение 2 содержит полную информацию о лидере каждой группы и ее членах. Nandi Siegfried была методистом по системе GRADE в рамках разработки данного руководства.

Внутренняя Руководящая группа по разработке руководств, состоящая из сотрудников ВОЗ и консультантов, координировала весь процесс разработки Руководства. Meg Doherty и Rachel Beanland из Департамента ВОЗ по ВИЧ/СПИДу возглавляли Руководящую группу по разработке руководства.

Основная группа внешних экспертов обеспечивала стратегическое руководство процессом разработки Руководства. Члены Основной группы также провели внешний обзор Руководства.

На организованном ВОЗ совещании внешней Группы по разработке клинических руководств были рассмотрены имеющиеся доказательства и разработаны рекомендации. Членский состав группы по разработке клинических руководств соответствовал требованиям процедур ВОЗ по составлению руководств (10). В состав этой группы входили эксперты по ВИЧ-инфекции, научные работники, руководители программ, эпидемиологи и эксперты по правам человека, а также представители учреждений Организации Объединенных Наций (ООН), организаций гражданского общества и сетей людей, живущих с ВИЧ. Для участия в совещании было выбрано три представителя гражданского общества из более чем 90 заявок на участие, поступивших в ответ на призывы к выдвижению кандидатур. Референс-группа ВОЗ по вопросам противодействия ВИЧ-инфекции в сотрудничестве с гражданским обществом (WHO HIV Civil Society Reference Group) внесла свой вклад в процесс отбора кандидатур. При определении состава групп принимались во внимание требования адекватной представленности по регионам ВОЗ и по половому признаку. Сопредседатели группы по разработке клинических руководств также приняли участие в работе Основной группы для обеспечения согласованности работы над Руководством.

ВОЗ также создала группу внешней экспертной оценки из специалистов с практическим опытом, которым было поручено рассмотреть Руководство и представить свои замечания и предложения по его доработке.

1.5.3 Методы синтеза доказательств

Основные источники информации

Руководящая группа ВОЗ по разработке руководств сформулировала клинические вопросы PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исход), чтобы сделать более целенаправленными систематические обзоры в поддержку разработки руководства. Участники совещаний, посвященных вопросам лечения ВИЧ-инфекции среди подростков (11) и использования препаратов ДКП для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией, также внесли вклад в этот процесс. Были сформулированы следующие три вопроса PICO, имеющие отношение к настоящему руководству.

- Наносит ли назначение антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным взрослым, подросткам и детям при уровне CD4 более 500 клеток/мм³ больший вред здоровью по сравнению с началом АРВТ при уровне CD4 менее 500 клеток/мм³?
- Следует ли ВИЧ-инфицированным беременным и кормящим женщинам, начавшим использовать комбинацию из трех АРВ-препаратов, продолжать АРВТ в течение всей жизни, независимо от соответствия критериям АРВ-терапии?
- Следует ли в рамках комплексной профилактики предлагать людям с повышенным риском ВИЧ-инфицирования использовать пероральные АРВ-препараты, содержащие тенофовир, в качестве дополнительного профилактического метода?

После утверждения предложения по планированию разработки Руководства никаких изменений по его содержанию сделано не было.

Список потенциальных исходов (результатов), относящихся к каждому вопросу, был распространен среди всех членов Группы по разработке клинических руководств, и каждый из них выбрал балльное значение по шкале от 1-го (важности не имеет) до 9-ти баллов (критическая важность) с точки зрения людей, живущих с ВИЧ. Для обеспечения обоснованного принятия решений были использованы такие критерии, как среднее балльное значение и степень изменчивости для каждого исхода.

Группы по подготовке систематических обзоров разработали протоколы и провели обзоры в соответствии с правилами PRISMA по проведению систематических обзоров и мета-анализов (12). Приложение 2 содержит описание стратегий поиска фактических данных, результаты оценки качества данных и синтез выводов.

Качественные обзоры литературы были проведены для того, чтобы создать информационную основу, необходимую для формирования ответа на все три вопроса. Для дальнейшей оценки приемлемости обновленных рекомендаций были проведены общественные консультации по вопросу о том, когда следует начинать АРВТ (Приложение 2). При поддержке глобальной научно-исследовательской организации семь сетей ЛЖВ провели 24 семинара, чтобы оценить приемлемость более раннего начала АРВТ для ЛЖВ, медицинских работников и других поставщиков услуг в восьми странах (Индия, Индонезия, Кения, Перу, Португалия, Украина, Замбия и Зимбабве).

Формированию базы данных относительно приемлемости более раннего начала АРВТ для подростков также способствовали результаты глобальной консультации по лечению ВИЧ-инфекции у подростков и ситуационного анализа, проведенного в рамках ЛПУ.

Качество доказательств и сила рекомендаций

Для градации качества доказательств (13–21) и определения силы рекомендаций (22) была использована система GRADE (таблица 1).

Качество доказательств определяется как степень уверенности экспертов в том, что опубликованные оценки эффекта рассматриваемых вмешательств являются достаточными для обоснования конкретной рекомендации. По системе GRADE качество доказательств может быть высоким, средним, низким и очень низким. Результаты рандомизированных контролируемых исследований изначально оцениваются как доказательства высокого качества, однако они могут быть переведены в более низкую категорию по ряду причин, включая риск систематической ошибки, расхождения в результатах исследований, косвенность доказательств, неточности в определении размера эффекта и публикационное смещение (т.е. систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования). Результаты наблюдательных исследований изначально оцениваются как доказательства низкого качества. Однако они могут быть переведены в более высокую категорию, если эффективность лечения является очень высокой, если фактические данные указывают на зависимость эффекта от дозы или если все возможные систематические ошибки будут приводить к занижению оценки эффекта.

Таблица 1 Качество доказательств по системе GRADE

Качество доказательств	Обоснование
Высокое	Мы твердо уверены в том, что истинное и оценочное значения эффекта являются очень близкими
Среднее	Мы достаточно уверены в точности оценки эффекта. Однако несмотря на большую вероятность того, что истинное значение эффекта соответствует предполагаемому, оно может существенно отличаться
Низкое	Наша уверенность в точности оценки эффекта является ограниченной. Поэтому истинный эффект может существенно отличаться от предполагаемого
Очень низкое	Наша уверенность в точности оценки эффекта является очень низкой. Истинный эффект, вероятно, будет существенно отличаться от предполагаемого

Сила рекомендации отражает степень уверенности Группы по разработке рекомендаций в том, что желаемый эффект применения конкретной рекомендации перевешивает возможные нежелательные последствия. Желательные эффекты (потенциальные выгоды) могут включать полезные результаты в отношении здоровья (например, такие как снижение показателей ВИЧ-инфицирования, заболеваемости и смертности); снижение нагрузки на людей и/или службы здравоохранения; и потенциальную экономию средств для отдельных граждан, сообществ, программ и/или системы здравоохранения. Нежелательные эффекты (потенциальный вред) представляют собой любые виды негативного воздействия на отдельных граждан, семьи, сообщества или службы здравоохранения. Нежелательные эффекты включают ресурсные и финансовые затраты, связанные с реализацией рекомендаций; неблагоприятные клинические исходы (лекарственная устойчивость или токсичность препаратов); и правовые последствия в случае криминализации определенных практик и действий.

По своей силе рекомендации могут быть либо сильными, либо условными.

Сильная рекомендация означает, что ее авторы уверены в том, что желаемые эффекты от реализации рекомендации явно перевешивают нежелательные эффекты.

Условная рекомендация означает, что либо качество доказательств является низким, либо доказательства относятся только к определенным условиям или группам населения, либо авторы рекомендации считают, что желательные эффекты от реализации этой рекомендации, вероятно, перевешивают нежелательные эффекты или тесно сбалансированы с ними, но они не уверены, что это относится ко всем возможным ситуациям. Для устранения этих неопределенностей при реализации рекомендаций необходимо использовать механизмы мониторинга и строгой оценки. Это, вероятно, позволит получить новые доказательства, которые могут изменить соотношение желательных и нежелательных эффектов и определить пути преодоления любых проблем, связанных с осуществлением рекомендаций.

Совещание Группы по разработке клинических руководств

Пятидневное совещание Группы по разработке клинических руководств состоялось в Женеве, Швейцария, в июне 2015 г. На этом совещании были представлены систематические обзоры и фактические данные для таблиц принятия решений, подготовленных в соответствии с процессом GRADE (таблица 2), а методист по составлению руководств выполнял функции фасилитатора в ходе дискуссий. Приложение 2 содержит все доказательства для таблиц принятия решений, включая таблицы с характеристиками оценки доказательств по системе GRADE.

Таблица 2 Критерии включения доказательств в таблицы принятия решений

Сфера применения	Расшифровка понятия
Качество доказательств	Этот термин означает степень уверенности в точности оценки эффекта: то есть уверенности в том, что истинный эффект не будет существенно отличаться от эффекта, выявленного в ходе исследований. Выражение "существенно отличается" означает настолько большую разницу, что это может повлиять на характер решения о силе рекомендации.
Соотношение преимуществ и рисков	При разработке новой рекомендации нужно тщательно сопоставлять желательные эффекты (пользу) с нежелательными эффектами (рисками), учитывая при этом все предыдущие рекомендации или другие альтернативные подходы. Чем больше преимущества перевешивают риски, тем выше вероятность принятия сильной рекомендации.
Сравнительная ценность результатов	Личное суждение людей из целевой группы о ценности каждого из рассматриваемых результатов вмешательства. Кроме того, при сравнительной оценке желательных и нежелательных эффектов лечения необходимо рассмотреть то, как люди сами оценивают различные положительные и отрицательные результаты (исходы) вмешательства в сопоставлении друг с другом.
Финансовые затраты и другие ресурсные последствия	Необходимо проанализировать ресурсные потребности, связанные с использованием как изучаемого, так и альтернативного вмешательства. Расходы: стоимость ресурсов, использованных в процессе проведения изучаемого или альтернативного вмешательства (включая стоимость рабочего времени персонала, лекарств, использования оборудования и т.д.). В контексте данного документа термин "экономическая эффективность" означает соотношение между затратами на лечение и полученными результатами. В случае более низкого уровня затрат (денежные средства, инфраструктура, оборудование или людские ресурсы) или более высокой экономической эффективности повышается вероятность того, что рекомендация будет классифицирована как сильная.
Социальная справедливость	Отсутствие предупреждаемых, несправедливых или устранимых различий в состоянии здоровья между сообществами людей, сгруппированными по социальным, экономическим, демографическим или географическим признакам.
Приемлемость	Степень, в которой те или иные виды лечения или рекомендации являются приемлемыми для пациентов, медицинских работников и других заинтересованных сторон. Если существует вероятность широкого принятия или высокой оценки рекомендации, она, по-видимому, будет классифицирована как сильная. При высокой степени изменчивости или при наличии веских оснований полагать, что рекомендуемый порядок действий вряд ли будет принят, выше вероятность того, что рекомендация будет классифицирована как условная.
Практическая осуществимость	Наличие условий и возможностей для осуществления запланированных вмешательств на устойчивой основе. Возможность реализации рекомендуемой меры в условиях, когда можно ожидать максимального эффекта, указывает на целесообразность принятия сильной рекомендации.

Группа по разработке клинических руководств принимала решения на основе консенсуса. С целью облегчения принятия решения относительно того, когда начинать АРВТ среди взрослых с учетом силы рекомендации, было проведено голосование (большинство голосов, необходимое для принятия решения, было установлено на уровне 70%).

1.5.4 Независимая экспертная оценка

Проект руководства был направлен для обзора и комментариев членам Группы по разработке клинических руководств, членам Основной группы, а также членам Группы внешней экспертной оценки. Руководящая группа ВОЗ по подготовке руководств рассмотрела комментарии и включила их в итоговый документ после обсуждения с соответствующими техническими экспертами.

2.1 Когда начинать антиретровирусную терапию	24
2.1.1 Когда начинать АРВТ у взрослых (>19 лет)	24
2.1.2 Когда начинать АРВТ у беременных и кормящих женщин	30
2.1.3 Когда начинать АРВТ у подростков (10–19 лет)	35
2.1.4 Когда начинать АРВТ у детей до 10 лет	38
2.2 Пероральная доконтактная профилактика ВИЧ-инфицирования (ДКП)	42
2.3 Программные аспекты реализации рекомендаций	50

2. РЕКОМЕНДАЦИИ

Структура рекомендаций

Рекомендации представлены в указанной ниже структурной форме, которая отражает все этапы анализа доказательств и обсуждений, проведенных Группой по разработке клинических руководств.

Рекомендация. Здесь приводится полный текст рекомендации с указанием ее силы и качества доказательств, оцененных по системе GRADE.

Справочная информация. Здесь дается описание предыдущих руководств и методических указаний ВОЗ в этой области, а также основных изменений, имевших место с момента публикации предыдущих рекомендаций. Если рекомендация касается какой-либо конкретной группы населения, здесь также может быть дано краткое описание основных проблем и потребностей данной группы.

Обоснование рекомендации и подтверждающие доказательства. Здесь приводится краткое описание новых доказательств, на которых основана рекомендация, а также основных соображений практического и программного характера, лежащих в основе этой рекомендации.

В этом разделе также анализируются следующие аспекты:

- соотношение преимуществ и рисков (т.е. желательных и нежелательных эффектов)
- затраты и экономическая эффективность
- социальная справедливость и приемлемость
- практическая осуществимость.

Вопросы реализации рекомендаций. В этом разделе рассматриваются основные вопросы, касающиеся реализации конкретных рекомендаций.

Основные пробелы в научных исследованиях. В этом разделе дается краткое описание важнейших вопросов, требующих дальнейшего изучения.

2.1 Когда начинать антиретровирусную терапию

2.1.1 Когда начинать АРВТ у взрослых (>19 лет)

Рекомендация

НОВОЕ

- АРВТ следует назначать всем ВИЧ-инфицированным взрослым независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ или от количества CD4-лимфоцитов (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).
 - АВ в первую очередь АРВТ следует назначать всем взрослым с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (клинические стадии 3 и 4 по классификации ВОЗ) и взрослым с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Справочная информация

Начиная с первого издания руководства ВОЗ по антиретровирусной терапии в 2002 г., оно постоянно дорабатывалось с учетом непрерывно возрастающего объема фактических данных в пользу более раннего начала АРВТ (1). В сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов 2013 г. АРВТ рекомендовалось назначать всем ВИЧ-инфицированным взрослым с количеством CD4-лимфоцитов ≤ 500 клеток/мм³ независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ, уделяя первоочередное внимание пациентам с продвинутой стадией

ВИЧ-инфекции (клинические стадии 3 и 4 по классификации ВОЗ) или количеством $CD4 \leq 350$ клеток/ mm^3 (2). Эта сильная рекомендация была основана на доказательствах среднего качества, полученных в трех рандомизированных контролируемых испытаниях (3-5) и 21 обсервационном исследовании (6-27), показывающих, что начало АРВТ на уровне $CD4$ -лимфоцитов ≤ 500 клеток/ mm^3 , по сравнению с более поздним началом лечения, снижает риск развития СПИДа, летального исхода, туберкулеза и не-СПИД-индикаторных заболеваний и повышает вероятность восстановления иммунной системы. Кроме того, в ходе одного рандомизированного контролируемого испытания были получены доказательства высокого качества о том, что среди гетеросексуальных пар более раннее начало АРВТ может существенно снизить риск полового инфицирования партнеров с отрицательным ВИЧ-статусом (4).

Математические модели и популяционные эпидемиологические исследования* также показали, что более раннее начало АРВТ может повлиять на заболеваемость ВИЧ-инфекцией на популяционном уровне при условии достижения высоких уровней устойчивого тестирования на ВИЧ, охвата АРВТ и удержания пациентов в системе диспансерного наблюдения (28–32). Руководство 2013 г. рекомендовало начинать АРВТ независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ или уровня $CD4$ -лимфоцитов в тех случаях, когда пациенты отвечают следующим критериям: наличие туберкулеза или сопутствующей инфекции ВГВ, требующей лечения, беременность, кормление грудью, нахождение в серодискордантных отношениях.

По состоянию на март 2015 г. глобальный охват АРВТ всех людей, живущих с ВИЧ, составил примерно 41% – или 15 миллионов человек (33). Согласно информационной базе ВОЗ, содержащей данные об эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в странах, к июню 2014 г. более половины (60%) из 58 целевых государств-членов ВОЗ стали использовать пороговый уровень $CD4$ для назначения АРВТ, равный ≤ 500 клеток/ mm^3 , а 7% стран ($n = 4$) уже подняли порог $CD4$ выше 500 клеток/ mm^3 (рис. 1) (34). Хотя средний уровень $CD4$ на момент начала АРВТ растет, он остается значительно ниже 350 клеток/ mm^3 почти во всех странах, в том числе в странах с высоким уровнем доходов (35,36), несмотря на то, что более позднее начало лечения связано с такими проблемами, как высокий уровень ранней смертности, более высокие прямые затраты на оказание медицинской помощи и плохое удержание в системе диспансерного наблюдения (37–39). Перед многими странами и регионами все еще стоят такие серьезные задачи, как повышение уровня знаний людей о своем ВИЧ-статусе, укрепление связей между службами тестирования на ВИЧ и службами оказания медицинской помощи, адаптация систем здравоохранения для более эффективного управления потоками пациентов, а также обеспечение соблюдения режима терапии и долговременного удержания пациентов в программе диспансерного наблюдения и лечения (40).

[*Примеч. переводчика: Популяционное эпидемиологическое исследование (англ. *ecological study*) – исследование, посвященное выявлению взаимосвязей между заболеваниями и факторами риска их развития, единицей исследования в котором является население в целом или большая группа людей. Примером такого исследования может послужить анализ показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ряде территорий или репрезентативных выборок населения в сопоставлении с такими факторами, как употребление инъекционных наркотиков, секс-работа, принадлежность к МСМ и т.д. В документах на русском языке для обозначения понятия “ecological study” также используются такие термины, как экологическое исследование, эколого-популяционное исследование, сплошное эпидемиологическое исследование и т.д.]

Рис. 1. Реализация политики ВОЗ в отношении пороговых уровней для назначения АРВТ взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, в странах с низким и средним уровнем дохода, 2014 г.



Источник: система отчетности о достигнутом прогрессе в осуществлении глобальных мер в ответ на СПИД (ВОЗ, ЮНЭЙДС, ЮНИСЕФ)

Обоснование рекомендаций и подтверждающие доказательства

Назначение АРВТ всем взрослым, живущим с ВИЧ, при любой клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ или при любом уровне CD4-лимфоцитов

С 2013 г. непрерывно растущий объем фактических данных и результатов проводимых программ свидетельствует о пользе более раннего начала АРВТ, так как это способствует снижению показателей смертности, заболеваемости и передачи ВИЧ-инфекции. Увеличивающийся объем данных систематических обзоров и когортных анализов также указывает на то, что нелеченная ВИЧ-инфекция может быть связана с развитием ряда не-СПИД индикаторных заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и печени, некоторых видов рака и нейрокогнитивных расстройств) (41–44), и что более раннее начало АРВТ уменьшает частоту таких нежелательных явлений и улучшает выживаемость. Кроме того, в недавно проведенном крупном рандомизированном контролируемом испытании (РКИ) были получены доказательства высокого качества о том, что более раннее начало АРВТ у гомосексуальных пар существенно снижает риск полового инфицирования партнеров с отрицательным ВИЧ-статусом (45). В отношении гетеросексуальных серодискордантных пар этот факт был установлен еще раньше.

Рекомендация о целесообразности начала АРВТ при любом уровне CD4-лимфоцитов основана на результатах систематического обзора с оценкой качества доказательств и определением силы рекомендаций по системе GRADE. Этот обзор охватил одно рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) (46) и 17 наблюдательных исследований (11,12,15–19,23,27,30,47–52), в которых регистрировались клинические, иммунологические и вирусологические показатели, а также показатели передачи ВИЧ-инфекции.

Анализ данных РКИ TEMPRANO показал, что согласно доказательствам среднего качества (переведенным из категории доказательств высокого качества из-за неточности данных) начало АРВТ при уровне CD4 >500 клеток/мм³, в отсутствие других показаний к назначению терапии, приводит к снижению бремени тяжелых заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией (определяемых как комбинация таких явлений, как летальный исход, СПИД и тяжелые заболевания, не связанные со СПИДом, например, злокачественные опухоли и бактериальные заболевания), по сравнению с началом лечения при уровне CD4 ≤500 клеток/мм³ (отношение рисков = 0,56, доверительный интервал (ДИ) 95%, 0,33–0,94) (46).

Ограниченные данные другого РКИ (исследование INSIGHT-START), неопубликованного на момент совещания Группы по разработке клинических руководств, были доступны, но они не были включены в систематический обзор или в таблицу GRADE (53). С учетом определенных правил остановки испытания Совет по безопасности и мониторингу данных (Data Safety and Monitoring Board) рекомендовал обеспечить немедленное распространение результатов испытания START. Исследование START не было частью систематического обзора из-за того, что группы сравнения не отвечали критериям системы PICO. Поэтому качество доказательств, полученных в рамках этого исследования, не рассматривалось. Во вставке 1 обобщены основные результаты исследования START, представленные Группе по разработке клинических руководств, которые свидетельствуют о правильности новой рекомендации.

Анализ результатов наблюдательных исследований показал значительно более низкий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции (50), а рандомизированное контролируемое испытание TEMPRANO показало потенциально более низкие показатели передачи ВИЧ неинфицированным партнерам (46). Однако качество данных обоих исследований было оценено как очень низкое. Тем не менее, промежуточные данные клинического испытания HPTN 052 свидетельствуют о том, что более раннее начало АРВТ является очень эффективным методом предотвращения передачи ВИЧ-инфекции половым путем (54). Также как и в исследовании START, соответствующие данные исследования HPTN 052 не были опубликованы на момент совещания Группы по разработке клинических руководств и не были включены в систематический обзор из-за использования компаратора, отличающегося от компаратора, используемого в обзоре. Данные исследования HPTN 052 обобщены во вставке 2.

Данные среднего качества из исследования TEMPRANO показали, что начало АРВТ у людей с уровнем CD4 выше 500 клеток/мм³ не было связано с повышенным риском развития нежелательных явлений стадии 3 или 42 (46). Данные низкого качества, полученные в наблюдательных исследованиях, свидетельствуют о риске значительного ухудшения лабораторных показателей и патологических изменений со стороны печени у лиц, начавших АРВТ при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³. Однако это не было связано с прекращением лечения (48).

Данные программ, проводимых в ряде стран, где более раннее начало АРВТ предлагают либо всем людям, живущим с ВИЧ, либо отдельным группам населения, показывают следующее: значительное увеличение таких показателей, как доля ЛЖВ, включенных в программу лечения и получающих АРВТ; сокращение времени между постановкой диагноза ВИЧ-инфекции и началом АРВТ независимо от исходного уровня CD4-лимфоцитов; увеличение среднего значения CD4 при назначении АРВТ. Показатели удержания в программе лечения пациентов, которые начали получать АРВТ при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³, по сравнению с пациентами, начавшими получать АРВТ согласно действующим стандартам медицинской помощи, не отличались (55–57).

Вставка 1. Исследование START

Промежуточные результаты исследования START, посвященного определению стратегических сроков начала антиретровирусной терапии, были проанализированы как дополнительные данные, помогающие оценить качество имеющихся доказательств. Это испытание охватило 4685 человек в 215 территориях в 35 странах. Двадцать семь процентов участников были женщинами и примерно половина – мужчинами, имеющими секс с мужчинами (МСМ). Это исследование было посвящено изучению таких показателей, как развитие СПИДа и тяжелых СПИД-индикаторных заболеваний или частота летальных исходов в двух рандомизированных группах: 1) пациенты, которым АРВТ назначалось без промедления, и 2) пациенты, которым АРВТ назначалось только тогда, когда уровень CD4 опускался ниже 350 клеток/мм³. Средний исходный уровень CD4-лимфоцитов в группе вмешательства был равен 651 клетке/мм³. В контрольной группе с отложенным началом лечения средний уровень CD4 на момент начала АРВТ был равен 408 клеткам/мм³. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем три года. Среди пациентов с более поздним началом лечения было зарегистрировано в общей сложности 86 нежелательных явлений (летальный исход, СПИД и тяжелые заболевания, не связанные со СПИДом), в сравнении с 41 нежелательным явлением, зарегистрированным среди пациентов, которым АРВТ была назначена непосредственно после постановки диагноза ВИЧ-инфекции. Таким образом, частота негативных явлений среди пациентов в группе с ранним началом АРВТ снизилась на 57%. В обеих группах большинство нежелательных явлений было зарегистрировано на уровне CD4, превышающем 500 клеток/мм³. Исследование также показало, что при немедленном начале АРВТ снижалась частота нежелательных явлений, как связанных, так и не связанных со СПИДом, но польза была более выраженной в отношении первой группы явлений. В группе с немедленным началом АРВТ были отмечены более низкие показатели наиболее распространенных заболеваний, связанных со СПИДом, таких как туберкулез (ТБ), саркома Капоши и лимфома. Частота злокачественных новообразований (как связанных, так и не связанных со СПИДом) была ниже в группе с немедленным началом АРВТ, но показатели сердечно-сосудистых заболеваний в обеих группах были сопоставимыми. Эти эффекты были аналогичными в странах с различными уровнями доходов и в разных географических регионах.

Вставка 2. Новые данные, полученные в исследовании HPTN 052

Проведенное в рамках сети исследований по профилактике ВИЧ-инфекции (HIV Prevention Trials Network) исследование HPTN 052 показало, что благодаря раннему началу АРВТ общий риск половой передачи ВИЧ неинфицированным партнерам снижается на 93% (54). В этом рандомизированном контролируемом испытании фазы 3 было охвачено 1763 серодискордантные пары из 13 территорий в 9 странах (97% из которых были гетеросексуальными парами), а период наблюдения составил приблизительно четыре года. Участвующие пары были рандомизированы в одну из двух групп лечения. В первой группе ВИЧ-инфицированные лица сразу же стали получать АРВТ. ВИЧ-инфицированные лица во второй группе начали получать АРВТ только тогда, когда количество CD4 опускалось ниже 250 клеток/мм³ или когда у них было диагностировано СПИД-ассоциированное заболевание. Все участники в обеих группах были охвачены такими услугами, как консультирование по безопасному сексуальному поведению, предоставление бесплатных презервативов, лечение инфекций, передаваемых половым путем, частое тестирование на ВИЧ, а также диагностика и лечение любых осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией. Средний уровень CD4-лимфоцитов на момент начала исследования был равен 436 клеткам/мм³. У ВИЧ-отрицательных партнеров результаты тестирования на ВИЧ были отрицательными в течение 14 дней с момента включения в исследование. Общий анализ данных за период с апреля 2005 г. по май 2015 г. показал, что ВИЧ-инфекцией заразились 78 изначально ВИЧ-отрицательных партнеров. По результатам филогенетического анализа в 46 из 70 случаев с установленной причиной заражения ВИЧ-инфекцией (66%) источником инфицирования был ВИЧ-положительный партнер.

Три из этих 46 инфекций были зарегистрированы в группе с ранним началом АРВТ и 43 – в группе с отсроченным началом АРВТ, что свидетельствует о том, что риск ВИЧ-инфицирования в первой группе был снижен на 93%. Все случаи инфицирования ВИЧ при половом контакте с ВИЧ-инфицированным партнером, которые были выявлены после начала АРВТ, скорее всего, произошли до момента подавления вирусной нагрузки (4 из 8 случаев). Среди серодискордантных пар, в которых вирусная нагрузка у ВИЧ-инфицированных партнеров была стабильно подавлена благодаря АРВТ, случаев передачи ВИЧ от партнеров, выявлено не было. Результаты исследований показывают, что АРВТ является весьма эффективным способом предотвращения передачи ВИЧ-инфекции гетеросексуальным путем, когда вирусная супрессия достигнута и поддерживается.

Приоритетность начала АРВТ среди взрослых с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции или с уровнем CD4-лимфоцитов ≤ 350 клеток/мм³

Преимущества АРВТ являются наибольшими среди лиц с симптоматической ВИЧ-инфекцией и/или лиц с более низким уровнем CD4. Сила этой рекомендации и качество поддерживающих ее доказательств, установленные в руководстве по АРВТ 2010 г. (58), остаются без изменений. Доказательства среднего качества, полученные в двух рандомизированных контролируемых испытаниях и нескольких обсервационных исследованиях, показывают, что начало АРВТ при уровне лимфоцитов CD4 ≤ 350 клеток/мм³ значительно снижает уровень смертности, темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции и частоту оппортунистических заболеваний, особенно ТБ и не-СПИД индикаторных заболеваний (59). Кроме того, данные нескольких исследований и программ показывают, что поздняя диагностика (часто определяемая как выявление ВИЧ-инфекции при количестве CD4 ≤ 350 клеток/мм³) и позднее начало лечения являются очень частыми явлениями даже в странах и регионах с высоким уровнем доходов (60,61).

Сравнение преимуществ и недостатков

Преимущества раннего начала АРВТ включают следующие: снижение показателей тяжелых заболеваний, связанных с ВИЧ, и темпов прогрессирования ВИЧ-инфекции, улучшение показателей включения в систему диспансерного наблюдения, более быстрое восстановление иммунитета и снижение риска передачи ВИЧ-инфекции. Тем не менее, не все обсервационные исследования последовательно продемонстрировали положительное влияние начала АРВТ при уровне CD4 ≥ 500 клеток/мм³ на смертность, частоту воспалительных заболеваний, не связанных со СПИДом, и продолжающуюся репликацию вируса по сравнению с началом АРВТ на уровне CD4 ≤ 500 клеток/мм³. Для оценки потенциальных преимуществ и рисков пожизненной АРВТ необходимы результаты динамического наблюдения.

Все большее признание получает тот факт, что на территориях с высоким бременем ВИЧ-инфекции и туберкулеза расширение охвата АРВТ позволяет снизить заболеваемость туберкулезом. При более раннем начале АРВТ эта положительная тенденция, вероятно, станет еще более выраженной.

Моделирующий анализ национальных когортных данных из четырех стран Африки к югу от Сахары позволил сделать вывод, что устранение периода диспансерного наблюдения без применения АРВТ связано с программными преимуществами и снижением смертности. На этой основе можно предположить, что обеспечение доступности АРВТ для всех граждан будет способствовать укреплению континуума услуг в связи с ВИЧ-инфекцией (62).

Затраты и экономическая эффективность

Тот же моделирующий анализ показывает, что расширение критериев назначения АРВТ до уровня CD4 выше 500 клеток/мм³ или независимо от уровня CD4, а также охват ВИЧ-инфицированных пациентов диспансерным наблюдением может снизить на 6-14% число людей, умирающих от связанных с ВИЧ-инфекцией причин, в течение следующего десятилетия (62). В этом анализе подавляющее большинство положительных эффектов было обусловлено скорее не прямой пользой от лечения, а упрощением программ. Благодаря этому большее количество людей начинает АРВТ своевременно, что позволяет избежать нежелательных последствий в течение периода ведения пациента без применения АРВТ. Увеличение затрат на более раннее начало АРВТ будет частично компенсировано такими факторами, как последующее снижение уровня затрат (например, благодаря снижению частоты госпитализаций и повышению производительности) и профилактика передачи ВИЧ другим людям. Результаты моделирования показывают, что такие изменения, скорее всего, будут экономически эффективными во многих странах и территориях при условии, что начавшие АРВТ люди соблюдают режим лечения и остаются в системе диспансерного наблюдения. Результаты моделирования показывают, что такие изменения, скорее всего, будут экономически эффективными во многих странах и территориях при условии, что начавшие АРВТ люди соблюдают режим лечения и остаются в системе диспансерного наблюдения. Затраты значительно увеличатся, но степень этого увеличения становится гораздо меньше при учете затрат, связанных с дополнительными мерами по удержанию пациентов в системе диспансерного наблюдения в период, предшествующий началу АРВТ.

По оценкам ЮНЭЙДС, если все люди, живущие с ВИЧ, будут получать АРВТ, то к 2030 г. можно будет предотвратить 21 млн. смертей, обусловленных СПИДом, и 28 миллионов новых случаев ВИЧ-инфекции (63). Тем не менее, для реализации этих преимуществ требуются такие условия, как высокий уровень тестирования, высокий охват лечением, устойчивая приверженность терапии и высокий уровень удержания в системе диспансерного наблюдения (ДН).

² Нежелательные явления, ассоциирующиеся со стадиями 3 и 4 ВИЧ-инфекции – ухудшение клинических и лабораторных показателей, обычно требующее прекращения приема АРВ-препаратов до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется и не появится возможность использовать альтернативный препарат.

На региональном и страновом уровнях финансовые последствия более раннего начала АРВТ могут различаться – например, из-за различий в уровнях охвата АРВТ. Кроме того, страны могут иметь различные мнения относительно характера и уровня затрат, что во многом зависит от местного контекста и от объема имеющихся ресурсов.

Социальная справедливость и приемлемость

Высказывались опасения, что, в условиях ограниченных ресурсов очень раннее назначение АРВТ всем ЛЖВ может привести к тому, что некоторые люди, которым срочно требуется лечение, будут вытеснены людьми, для которых АРВТ не является неотложной потребностью, хотя она и будет полезной. По этой причине в данном руководстве назначение АРВТ взрослым с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции или с уровнем CD4, равном или ниже 350 клеток/мм³, рекомендуется в качестве приоритета. Были также высказаны опасения по поводу возможного использования принудительных подходов в отношении маргинальных групп населения, подвергающихся высокому риску ВИЧ-инфицирования. Поэтому в руководстве особо подчеркивается, что для облегчения доступа ВИЧ-инфицированных к медицинской помощи важно обеспечить следующие условия: адекватное информирование пациентов, получение их информированного согласия, адекватное обучение работников здравоохранения, а также формирование нормативно-правовой базы, обеспечивающей защиту прав человека и облегчающей доступ людей к необходимой медицинской помощи.

Результаты глобальной консультации, проведенной под руководством сообществ ключевых групп населения и посвященной изучению приемлемости более раннего начала АРВТ при более высоком уровне CD4 для самих ВИЧ-инфицированных, для лиц, оказывающих им помощь, и для поставщиков медицинских услуг, показали, что более раннее начало АРВТ является приемлемым подходом. Участники консультации подчеркнули необходимость совместного принятия решений с поставщиками медицинских услуг для обеспечения того, чтобы окончательное решение о начале АРВТ принималось самими ЛЖВ. Мотивация к началу АРВТ и соблюдению режима лечения может быть меньшей среди людей, которые чувствуют себя здоровыми и имеют более высокий уровень CD4-клеток, чем среди людей, имеющих или имевших проблемы здоровья, связанные с ВИЧ-инфекцией. Критическими факторами в повышении показателей удержания в системе диспансерного наблюдения и соблюдения режима лечения являются следующие: обеспечение постоянного доступа к бесплатным или недорогим АРВ-препаратам; медицинские службы, которые легко доступны и обеспечивают конфиденциальность информации о пациентах; наличие отзывчивых и внимательных поставщиков услуг; поддержка со стороны местных сообществ в вопросах обеспечения приверженности АРВТ.

Результаты качественного обзора литературы показали, что приемлемость более раннего начала лечения повышается, когда люди получают информацию о том, что АРВ-терапия снижает риск смерти. Поставщики медицинских услуг признают профилактические преимущества более раннего начала АРВТ, а также необходимость более раннего начала АРВТ у лиц с бессимптомной ВИЧ-инфекцией. Среди людей, живущих с ВИЧ, степень принятия более раннего начала АРВТ возрастает, когда они имеют сопутствующие заболевания или состояния, связанные с повышенным риском передачи ВИЧ-инфекции. Анализ вопросов, рассматриваемых в научной литературе, показал, что они соответствуют вопросам, выявленным в ходе консультаций с сообществами ключевых групп населения.

Практическая осуществимость

Согласно данным когортных исследований и национальных программ, число людей, нуждающихся в лечении, может возрасти на 35%, если АРВТ будут начинать независимо от уровня CD4 в сравнении с ее началом на уровне CD4 ≤ 500 клеток/мм³ (63). Однако результаты моделирования показывают, что в течение ближайших пяти лет реальный рост этого показателя будет варьироваться в диапазоне от 7% до 21% из-за того, что не все ЛЖВ знают о своем ВИЧ-статусе. Опыт стран также показал, что переход на более высокий пороговый уровень по количеству CD4 для назначения АРВТ необязательно тут же приводит к значительному увеличению числа людей, фактически получающих такую терапию, без дополнительных мер по повышению спроса на тестирование на ВИЧ, по совершенствованию системы диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными, а также по обеспечению эффективного мониторинга АРВТ и постоянной поддержки в соблюдении режима терапии. Позднее начало лечения все еще является достаточно распространенной проблемой. Так, например, в большинстве стран, в том числе в странах с высоким уровнем доходов, среднее количество CD4 на момент начала АРВТ составляет менее 350 клеток/мм³ (59,60).

Вопросы реализации рекомендаций

Независимо от профиля эпидемии и уровня заболеваемости, первоочередное внимание следует уделять пациентам с симптомами ВИЧ-инфекции или с уровнем CD4 ≤ 350 клеток/мм³, которые подвергаются высокому риску смерти и, по-видимому, получают наибольшую пользу от АРВТ в краткосрочной перспективе.

Начало АРВТ при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³ может быть связано с необходимостью мобилизации дополнительных людских, инфраструктурных и финансовых ресурсов. Страны различаются по общему потенциалу системы здравоохранения, по уровню охвата АРВТ и по качеству оказываемой медицинской помощи. В ряде стран может быть необходима тактика поэтапной реализации новых рекомендаций — особенно в странах и регионах с: высоким бременем ВИЧ-инфекции; более низким охватом АРВТ; менее развитыми системами здравоохранения; более низкими показателями тестирования на ВИЧ; низким качеством медицинской помощи на этапе, предшествующем началу АРВТ; более слабыми людскими ресурсами; ограниченными лабораторными возможностями; бюджетными ограничениями; и/или конкурирующими приоритетами в области здравоохранения. В таких условиях при реализации рекомендаций следует руководствоваться такими принципами, как социальная справедливость и уделение первоочередного внимания удовлетворению потребностей граждан и групп населения, наиболее нуждающихся в лечении. Более подробные рекомендации по этому направлению работы будут изложены в полной версии Сводного руководства.

Повышенная потребность в АРВТ, связанная с ее более ранним началом, может существенно увеличить нагрузку на систему здравоохранения в некоторых местах, что, в свою очередь, может повысить риск развития лекарственной устойчивости ВИЧ из-за таких, например, проблем, как нехватка лекарственных средств, недостаточная подготовка пациентов к лечению и низкий уровень приверженности АРВТ. Для максимизации долгосрочной эффективности схем АРВТ первого ряда и обеспечения того, чтобы пациенты получали наиболее эффективную схему лечения, меры по расширению масштабов лечения ВИЧ-инфекции должны сопровождаться мерами по контролю и повышению качества услуг на уровне лечебно-профилактических учреждений и на программном уровне.

Во всех ситуациях нужно будет продолжать мониторинг долгосрочного профиля безопасности АРВ-препаратов и последствий раннего начала АРВТ с точки зрения воздействия на лекарственную устойчивость ВИЧ, лекарственную токсичность и приверженность лечению. Другим важным приоритетом остается устранение структурных и социальных барьеров к получению лечения, с которыми сталкиваются ключевые группы населения, таких, например, как криминализация, дискриминация и стигматизация (64–66).

Основные пробелы в научных исследованиях

В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных оценке на популяционном уровне осуществимости, приемлемости, экономической эффективности и эффекта незамедлительного начала лечения всех ЛЖВ независимо от уровня CD4-лимфоцитов (исследования SEARCH и MaxART). Предварительные итоговые результаты этих исследований ожидаются не ранее 2017/2018 гг. (67,68). Три крупных рандомизированных исследования посвящены изучению на популяционном уровне того влияния, которое раннее начало АРВТ оказывает на показатели ВИЧ-инфицирования и смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией (исследование Botswana Combination Prevention Trial, исследование HPTN-071 (PopART) и исследование 12249 ANRS TasP). Ожидается, что результаты этих исследований будут получены в 2018/2019 гг. (69–71).

Другие приоритеты научных исследований включают в себя оценку следующих аспектов: частота краткосрочных и долгосрочных тяжелых нежелательных явлений вследствие более широкого использования АРВТ; факторы препятствующие или, наоборот, способствующие долгосрочному соблюдению режима лечения; влияние на каскад услуг в связи с ВИЧ-инфекцией; степень профилактической пользы от раннего начала АРВТ, особенно среди ключевых групп населения и подростков.

2.1.2 Когда начинать АРВТ у беременных и кормящих женщин

Рекомендация

ОБНОВЛЕНИЕ

Пожизненную АРВТ следует назначать всем ВИЧ-инфицированным беременным и кормящим женщинам независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ или от уровня CD4-лимфоцитов (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Справочная информация

Программы по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку были одним из самых ранних направлений деятельности системы здравоохранения по снижению риска передачи ВИЧ-инфекции с помощью АРВ-препаратов. Первоначальной схемой, рекомен-

дуемой ВОЗ, была однократная доза невирапина, которую давали матери во время родов и грудному ребенку в первые дни жизни. В связи с запуском инициативы «3 к 5» и осуществлением национальных программ по лечению ВИЧ-инфекции, в руководство ВОЗ по АРВТ было внесено важное изменение в виде рекомендации о том, что беременным женщинам нужно пройти тестирование на ВИЧ – с последующей оценкой их соответствия критериям назначения АРВТ при получении положительных результатов теста. Женщинам, отвечающим критериям назначения лечения, следует предложить пожизненную комбинированную АРВТ для защиты их собственного здоровья, а женщины, не отвечающие критериям назначения лечения, должны пройти короткий курс приема АРВ-препаратов для профилактики передачи вируса ребенку. Хотя критерии назначения лечения изменились и предпочтительные схемы АРВТ и применения АРВ-препаратов для ППМР были усовершенствованы, это различие между лечением ВИЧ-инфекции и ее профилактикой стало неотъемлемым элементом программ ППМР.

Согласно пересмотренному сводному руководству 2013 г. по использованию АРВ-препаратов, АРВТ следует назначать всем беременным и кормящим женщинам независимо от их соответствия клиническим критериям назначения такой терапии. Обоснованием для этой рекомендации послужил практический опыт программ, показывающий, что ППМР, которая предусматривала использование различных препаратов в разные периоды беременности и родов, а также длительную АРВ-профилактику у вскармливаемых грудью детей, была более сложным подходом в реальных условиях по сравнению с назначением АРВТ всем беременным женщинам (особенно если схемой АРВТ был одноразовый суточный прием комбинированного препарата с фиксированными дозами). Тем не менее, в этом руководстве программам все еще предлагалось либо продолжать пожизненную АРВТ у всех женщин (вариант В+), либо прекратить АРВТ у женщин, которые не отвечают критериям назначения АРВТ после окончания периода риска передачи ВИЧ от матери ребенку (вариант В). Авторы рекомендации считали, что вариант В+ приносит наибольшую пользу в странах и регионах с высокими уровнями рождаемости и распространенности ВИЧ-инфекции, в которых назначение пожизненной АРВТ всем беременным и кормящим женщинам позволит сократить заболеваемость ВИЧ-инфекцией и предотвратить передачу ВИЧ как при текущей, так и при последующих беременностях.

После выхода в свет руководства 2013 г. многие страны стали принимать вариант В+ в качестве предпочтительного подхода в рамках программ ППМР. Самые свежие данные, собранные в рамках системы отчетности о достигнутом прогрессе в осуществлении глобальных мер в ответ на СПИД, показывают, что большинство стран, в том числе почти все 22 приоритетные страны, перечисленные в Глобальном плане устранения новых случаев заражения ВИЧ среди детей до 2015 г. и оказания помощи матерям, чтобы они могли оставаться в живых (72), в настоящее время используют на национальном уровне практику назначения пожизненной АРВТ всем беременным и кормящим женщинам, живущим с ВИЧ (на постоянной или экспериментальной основе) (Рис. 2).

Рис. 2. Принятие стратегии по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку в странах с низким и средним уровнем доходов, 2014 г.



Источник: система отчетности о достигнутом прогрессе в осуществлении глобальных мер в ответ на СПИД (ВОЗ, ЮНЭЙДС, ЮНИСЕФ)

На целесообразность пересмотренной рекомендации 2015 г. о том, что все беременные и кормящие женщины, живущие с ВИЧ, должны начать АРВТ и продолжать ее в течение всей жизни независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции или уровня CD4, указывают следующие факты: увеличение объема доказательств о преимуществах более раннего начала АРВТ среди всех взрослых (как это было описано в предыдущем разделе); широкое использование варианта В+; а также увеличивающийся объем программных данных об успехе использования варианта В+ на практике. Ввиду вышеуказанного вариант В перестал быть актуальным.

Предоставление АРВТ всем беременным и кормящим женщинам, живущим с ВИЧ, способствует достижению следующих трех синергетических целей: 1) улучшение результатов в отношении здоровья на индивидуальном уровне; 2) профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку; 3) профилактика горизонтальной передачи ВИЧ от матери неинфицированному половому партнеру.

Обоснование рекомендаций и подтверждающие доказательства

Фактические данные о вариантах В и В+ и клинические и иммунологические эффекты прекращения АРВТ у женщин в послеродовом периоде были рассмотрены в контексте увеличения объема данных о пользе АРВТ на всех стадиях ВИЧ-инфекции и сильной, новой рекомендации о начале АРВТ среди всех ВИЧ-инфицированных взрослых при любом уровне CD4-лимфоцитов.

Для сравнения вариантов В и В+ с точки зрения их влияния на материнское здоровье был проведен систематический обзор литературы. Обзор не выявил каких-либо рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) или обсервационных исследований, посвященных прямому сравнению вариантов В и В+. Однако он выявил 18 исследований с данными о результатах использования варианта В, включая 4 РКИ (73-76), 3 исследования одной группы пациентов (77-79) и 11 когортных исследований (80-90), а также 10 когортных исследований с данными о результатах использования варианта В+ (91-100). Во всех исследованиях, оценивающих вариант В+, была выявлена польза для здоровья женщин, нашедшая отражение в улучшении иммунологических и клинических показателей. Ни в одном из исследований, включенных в обзор, не было получено данных о том, какое влияние вариант В+ оказал на частоту передачи ВИЧ партнерам, хотя это является важным потенциальным преимуществом для всех женщин, получающих пожизненную АРВТ.

Поскольку основное различие между вариантами В и В+ заключается не в выборе времени начала АРВТ, а в том была ли эта терапия прекращена после рождения ребенка, была также рассмотрена литература по клиническим и иммунологическим эффектам прекращения АРВТ среди женщин в послеродовой период. Было выявлено пять когортных исследований и одно рандомизированное контролируемое испытание, которые были посвящены изучению изменений клинических и иммунологических показателей после прекращения приема АРВ-препаратов. Большинство из этих исследований использовали историческое пороговое значение для начала АРВТ (уровень CD4 ниже 350 клеток/мм³), и в ряде случаев матери получали АРВ-препараты для профилактики, а не для лечения. Однако во всех исследованиях было отмечено постепенное снижение иммунитета после прекращения приема АРВ-препаратов. Через шесть месяцев после прекращения приема АРВ-препаратов 6-20% женщин с исходным уровнем CD4 ниже 500 клеток/мм³ стали соответствовать критериям назначения АРВТ, в то время как среди женщин с исходным уровнем CD4 выше 500 клеток/мм³ этот показатель был равен только 1,5% (101,102). Более низкий исходный уровень CD4-лимфоцитов был также связан с более высоким риском (в 2,5 раза) развития клинических проявлений ВИЧ-инфекции стадии 2 или 3 по классификации ВОЗ (103).

Практика прекращения приема АРВ-препаратов женщинами в послеродовом периоде имеет ряд клинических, иммунологических и программных последствий. В одном исследовании, проведенном в Малави, потери для последующего диспансерного наблюдения в период после родов были намного выше у женщин с исходным количеством CD4 выше 350 клеток/мм³ (которые не отвечали критериям лечения) по сравнению с женщинами с исходным уровнем CD4 ниже 350 клеток/мм³, которые отвечали критериям лечения и начали получать АРВТ (104). Аналогичные результаты были получены и в Южно-Африканском когортном исследовании, в котором у женщин, не отвечающих критериям лечения, потери для последующего наблюдения через шесть месяцев после родов были в два раза выше, чем у женщин, которые продолжали АРВ-терапию и после родов (105).

Имеющиеся фактические данные показывают преимущества пожизненной АРВТ для беременных и кормящих женщин, что еще раз подтверждает убедительные данные недавних рандомизированных клинических испытаний о том, что все взрослые, живущие с ВИЧ, получают пользу от АРВТ при любом уровне CD4 и независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции.

Сравнение преимуществ и недостатков

Большинство стран начинают переходить на стратегию назначения пожизненной АРВТ всем беременным и кормящим женщинам. Преимущества такого подхода включают лучшие результаты в отношении здоровья, более низкую смертность и потенциальное снижение риска горизонтальной передачи ВИЧ-инфекции. Благодаря такому подходу также снижается вероятность потери для диспансерного наблюдения после окончания периода риска ПМР и повышается вероятность предотвращения ряда клинических и операционных сложностей, связанных с повторяющимися циклами начала и прекращения АРВТ в последующих беременностях.

Риски, связанные с назначением пожизненной АРВТ всем беременным и кормящим женщинам, живущим с ВИЧ, в отличие от проведения АРВТ только в период риска передачи вируса от матери ребенку, включают потенциальное развитие кумулятивной токсичности АРВ-препаратов и потенциальное снижение степени соблюдения режима АРВТ при ее долгосрочном использовании, что может привести к развитию лекарственной устойчивости. Эти риски для беременных и кормящих женщин аналогичны рискам для всех небеременных взрослых. Еще одним потенциальным риском для плода является воздействие АРВ-препаратов, особенно при их использовании в начале гестационного периода. Воздействие АРВ-препаратов на плод в начале гестационного периода, по-видимому, станет более обычным явлением в связи с новыми рекомендациями о назначении АРВТ взрослым, что приведет к увеличению числа женщин детородного возраста, которым будут назначать АРВТ независимо от уровня CD4-лимфоцитов. На сегодняшний день нет никаких данных, свидетельствующих о том, что использование рекомендуемых в настоящее время схем АРВТ первого ряда связано со значительным увеличением риска врожденных аномалий (106). То, каким образом рекомендации реализуются на практике, также может повлиять на конечные результаты в отношении здоровья.

Расходы, связанные с реализацией варианта В+, вероятно, потребуют увеличения ресурсов, особенно в краткосрочной перспективе. Тем не менее, в целом, преимущества варианта В+, по-видимому, перевешивают потенциальный вред.

Затраты и экономическая эффективность

Согласно результатам экономического моделирования общие затраты (в том числе на лекарства, диагностику и оказание услуг), связанные с дальнейшим проведением АРВТ (вариант В+) в течение пяти лет составили 2 069 долл. США (107). Поскольку уход за женщиной, не получающей АРВТ (включая мониторинг и динамическое наблюдение), также связан с расходами, то дополнительные затраты на переход от варианта В к варианту В+ были относительно низкими, варьируясь от 92 до 605 долл. США в зависимости от исходного уровня CD4 и статуса грудного вскармливания. В ряде анализов, проведенных с помощью моделирования, была выявлена экономическая эффективность стратегий по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку. При этом, результаты многих анализов указывают, что по сравнению с вариантом А варианты В и В+ являются эффективными или высоко эффективными с точки зрения затрат. При учете результатов, не относящихся к профилактике ПМР, например, таких, как состояние здоровья матери, предотвращение передачи ВИЧ от матери ребенку в будущих беременностях и профилактика горизонтальной передачи ВИЧ, вариант В+ оказался гораздо более эффективным с экономической точки зрения по сравнению с вариантом В В (108,109).

Социальная справедливость и приемлемость

Качественный обзор литературы о приемлемости варианта В+ показал высокую приемлемость пожизненной АРВТ как среди беременных и кормящих женщин, так и среди поставщиков медицинских услуг. Женщины высказали некоторые опасения по поводу опасности токсичности препаратов для себя и своих детей, но, как правило, они высоко оценивали эффективность АРВТ в плане сохранения своего здоровья и защиты своих детей и своих партнеров от заражения ВИЧ-инфекцией (110,111). Обзор также выявил ряд проблем, связанных с пожизненным лечением, включая следующие: раскрытие своего ВИЧ-статуса партнерам и работодателям; стигма; отсутствие поддержки; расходы, связанные с АРВТ; необходимость отпрашиваться с работы для посещения ЛПУ и получения новой порции лекарств.

Предварительные результаты программы, проводимой в Южной Африке, показывают, что для беременных женщин начало АРВТ в день постановки диагноза ВИЧ-инфекции является приемлемым подходом. В частности, это связано с тем, что многие женщины, охваченные этой программой, уже знают о своем ВИЧ-статусе, хорошо осведомлены в вопросах лечения ВИЧ-инфекции и имеют доступ к вспомогательным услугам (112). Напротив, в Малави тактика начала АРВТ в день постановки диагноза ВИЧ-инфекции была связана с высоким уровнем ранних потерь для последующего наблюдения, так как многие пациентки выбыли из программы АРВТ уже после первого посещения врача (113).

Рекомендация о назначении АРВТ всем взрослым, живущим с ВИЧ, при любом уровне CD4-лимфоцитов, по-видимому, повысит приемлемость АРВТ для беременных и кормящих женщин, так как она нормализует практику, которую

ранее могли считать стигматизирующей. Упрощенный и согласованный подход к началу АРВТ среди беременных и небеременных взрослых женщин также будет способствовать повышению справедливости в отношении здоровья.

Вопросы реализации рекомендаций

Многие из опасений относительно рекомендации предлагать пожизненную АРВТ всем беременным и кормящим женщинам относятся к путям практической реализации этого подхода. При осуществлении этой рекомендации руководителям программ нужно решить следующие задачи: обеспечение качества тестирования на ВИЧ; определение оптимального времени начала АРВТ для женщин с недавно поставленным диагнозом ВИЧ-инфекции; поддержание непрерывности АРВТ в послеродовом периоде.

В идеале беременные и кормящие женщины должны иметь возможность получать АРВТ в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь матерям, новорожденным и детям, что можно обеспечить путем интеграции услуг, относящихся к лечению ВИЧ-инфекции и дородовому уходу. Комплексные услуги полезны для матерей и их внедрение, по-видимому, будет вполне осуществимо в условиях и местах с высоким бременем ВИЧ-инфекции. Тем не менее, возможность реальной интеграции таких услуг будут зависеть от местного контекста и имеющихся ресурсов как в плане рабочего времени персонала, так и в плане наличия соответствующих помещений. В ретроспективном когортном исследовании в Малави 45% опрошенных женщин сообщили, что, хотя они и начали получать АРВТ в учреждении дородовой помощи, вскоре после родов им было выдано направление на дальнейшее лечение в центре профилактики и борьбы с ВИЧ-инфекцией (114). В настоящее время отсутствует какая-либо общепринятая процедура перевода получающих АРВТ матерей из системы охраны здоровья матери и ребенка в медицинское учреждение, специализирующееся на оказании помощи ЛЖВ. Однако в недавнем отчете из Южной Африки была подчеркнута важность устранения этого недостатка, чтобы предупредить выпадение пациентов из системы комплексной профилактики ПМР в этом звене медицинского обслуживания населения. Согласно данным проведенного ретроспективного обзора, до 25% женщин, направленных по окончании послеродового периода в учреждение, специализирующееся по АРВТ, выпали из системы диспансерного наблюдения через пять месяцев после направления (115).

Помимо решения вопросов, связанных с оказанием медицинских услуг, важные направления деятельности национальных программ включают укрепление информационных систем, чтобы отслеживать женщин, получающих АРВТ в различных звеньях здравоохранения, а также проведение мероприятий, направленных на повышение приверженности АРВТ и удержание пациентов в системе диспансерного наблюдения, например, с помощью таких подходов, как поддержка со стороны местного сообщества и равных консультантов.

Основные пробелы в научных исследованиях

В настоящее время имеются значительные пробелы в знаниях о том, где и как лучше всего реализовать вариант В+, чтобы улучшить уровни удержания матерей и их грудных детей в системе диспансерного наблюдения и лечения. Например, меры по включению услуг по выдаче АРВ-препаратов в функции служб дородовой помощи и служб охраны материнства и детства – в отличие от направления пациентов в специализированное учреждение для продолжения АРВТ – требуют дальнейшей реализации и оценки.

Подростки и молодые женщины, живущие с ВИЧ, сталкиваются с особыми проблемами и в предотвращении передачи ВИЧ своим детям, и в охране собственного здоровья. В число таких проблем входят плохой доступ к услугам охраны репродуктивного здоровья, низкий уровень тестирования на ВИЧ и низкий уровень удержания в системе диспансерного наблюдения (116). Срочно необходимы операционные исследования, чтобы выявить факторы неблагоприятных исходов среди подростков, определить, как предоставлять доброжелательные к подросткам услуги по охране здоровья матери и новорожденного, а также разработать конкретные стратегии по улучшению удержания пациентов в системе диспансерного наблюдения и лечения.

Хотя АРВТ во время беременности и в период грудного вскармливания и обеспечивает очевидные преимущества с точки зрения общественного здравоохранения, охраны здоровья матери и ППМР, пока еще мало что известно о потенциальном долгосрочном вреде для плода и младенца, связанном с воздействием АРВ-препаратов, принимаемых матерью. Риск врожденных дефектов, связанных с использованием АРВ-препаратов первого ряда, рекомендуемых в настоящее время, вероятно, будет низким, но мало что известно о более новых АРВ-препаратах и о том, какое воздействие они оказывают на рост и развитие ребенка и на созревание органов плода при попадании в детский организм через плаценту и грудное молоко.

2.1.3 Когда начинать АРВТ у подростков (10–19 лет)

Рекомендация

НОВОЕ

- АРВТ следует назначать всем ВИЧ-инфицированным подросткам независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и от уровня CD4-лимфоцитов (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).
- В первую очередь АРВТ следует назначать всем подросткам с продвинутой стадией ВИЧ инфекции (стадия 3 и 4 по классификации ВОЗ) и подросткам с уровнем CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).

На основе анализа имеющихся доказательств и программных данных, ряда операционных аспектов, а также ценностей и предпочтений, высказанных молодыми людьми, живущими с ВИЧ, было принято решение о разработке отдельной рекомендации для подростков. Это подчеркивает важность охвата ВИЧ-инфицированных подростков диспансерным наблюдением, включая проведение АРВТ.

По оценочным данным, в 2013 г. число ВИЧ-инфицированных подростков (10–19 лет) во всем мире составляло 2,1 млн. Было подсчитано, что в период с 2000 г. показатели ВИЧ-ассоциированной смертности среди подростков увеличились в три раза, что делает ВИЧ-инфекцию второй ведущей причиной смерти среди подростков во всем мире (117).

Подростковый возраст характеризуется быстрыми физическими, неврологическими, эмоциональными и социальными изменениями (118). Данные о смертности от ВИЧ-инфекции в возрастной группе 5–14 лет отсутствуют, но в отношении подростков, по-видимому, можно сделать вывод о необходимости решения следующих задач и проблем: низкий охват существующими услугами по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции; значительно более низкие показатели доступности и охвата АРВТ, чем у взрослых; высокий риск потери для последующего наблюдения (119–121); недостаточная степень приверженности лечению; неадекватное удовлетворение их особых потребностей в комплексной помощи, в том числе в психологической поддержке и услугах в области охраны сексуального и репродуктивного здоровья (122–124). Подростки также сталкиваются с серьезными препятствиями в доступе к основным услугам здравоохранения и необходимым службам поддержки – особенно из-за политических и правовых барьеров, связанных с возрастом согласия (125).

В Сводном руководстве ВОЗ 2013 г. клинические и иммунологические критерии назначения АРВТ подросткам и взрослым были гармонизированы (АРВТ назначают при 3-й или 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ или при уровне CD4 ≤ 500 клеток/мм³). Это было сделано с целью упрощения программ и предотвращения задержек с назначением АРВТ, связанных с процессом оценки соответствия критериям лечения.

Обоснование рекомендаций и подтверждающие доказательства

Рекомендация также основывается на данных о значительных операционных и программных преимуществах гармонизации критериев назначения АРВТ взрослым и детям и на данных о клинических преимуществах новой схемы терапии, которые были получены в исследованиях взрослых пациентов (126).

В систематическом обзоре данных не было выявлено ни одного исследования, посвященного изучению стратегий начала лечения среди ВИЧ-инфицированных подростков. Эта возрастная подгруппа также не была охвачена исследованиями среди взрослых, в которых проводилась оценка клинических исходов тактики немедленного начала АРВТ в сравнении с тактикой назначения АРВТ на определенном пороговом уровне CD4 (127,128).

У подростков, которые были инфицированы в перинатальный период, чаще наблюдаются хронические заболевания и задержка развития нервной системы, роста и полового созревания по сравнению с их сверстниками. У подростков более старшего возраста, у которых причиной заражения ВИЧ-инфекцией было рискованное поведение, аналогичных

клинических особенностей не наблюдается. Однако такие подростки сталкиваются с потенциально более серьезными проблемами в таких областях, как стигма и отсутствие поддержки со стороны семьи и сообщества в вопросах получения необходимой медицинской помощи.

Существуют некоторые ограничения в экстраполяции данных о взрослых и некоторая неопределенность относительно потенциальной пользы для здоровья подростков, связанной с немедленным началом АРВТ. Это объясняется специфическими для подросткового возраста проблемами, относящимися к долгосрочной приверженности лечению и удержанию в системе диспансерного наблюдения. По этой причине уровень качества доказательств, рассмотренных в отношении взрослых, был снижен по критерию косвенности, и общее качество доказательств для лечения всех подростков, живущих с ВИЧ, было оценено как низкое.

Сравнение преимуществ и недостатков

Чтобы оценить потенциальные преимущества более раннего начала АРВТ, на основе перспективных данных был проведен новый причинно-следственный анализ данных по странам Южной и Западной Африки и Европы. Этот анализ охватил 4553 подростка в возрасте 10–15 лет (средний возраст 12,4 года), инфицированных в перинатальный период и ранее не получавших АРВТ. У 14% этих подростков количество CD4-лимфоцитов было выше существующего порогового уровня назначения АРВТ, равного 500 клеток/мм³. Средний срок наблюдения за подростками составил 656 дней. Смертность была выше в группе подростков, у которых АРВТ была начата очень поздно. Тем не менее, после четырех лет наблюдения разница между группой с немедленным назначением АРВТ и группой с началом АРВТ на уровне CD4-лимфоцитов ≤ 500 клеток/мм³ была статистически незначимой. У подростков с исходным уровнем CD4-лимфоцитов выше 500 клеток/мм³ эти различия были аналогичными. В целом, исследование не выявило каких-либо четких преимуществ раннего начала лечения в этой группе населения по таким показателям, как выживаемость или темпы роста (129).

Косвенные доказательства показали, что у подростков, инфицированных в перинатальный период, у которых начало лечения было отложено до 10 лет, вряд ли нормализуется уровень CD4-лимфоцитов (130), а после развития хронического заболевания легких вряд ли в полной мере восстановится функция легких (131). Все вышеуказанное позволяет предположить, что ЛЖВ, достигшие подросткового возраста без лечения, могут иметь лишь ограниченные выгоды от более раннего начала АРВТ по сравнению с ЛЖВ более младшего возраста.

Высокий риск потери для последующего наблюдения в этой возрастной группе, особенно среди подростков в возрасте 15–19 лет (132–136), является важным фактором в оценке баланса между рисками и преимуществами, связанными с более ранним началом АРВТ. Кроме того, как известно, показатель приверженности лечению среди подростков ниже, чем среди взрослых и ЛЖВ более младшего возраста (137). В двух систематических обзорах, посвященных изучению таких показателей, как приверженность лечению и подавление вирусной нагрузки, были выявлены различия в этих показателях среди подростков (138, 139). Неудача лечения была зарегистрирована у 10% из 1007 перинатально инфицированных детей в когорте COHERE, при этом риск повышался у пациентов с более длительным периодом получения АРВТ и в случаях, когда лечение было начато в подростковом возрасте (140).

Несмотря на ограниченность клинических данных в поддержку более раннего начала лечения у подростков, которые были инфицированы в перинатальном периоде или вследствие рискованного поведения, и несмотря на потенциальный риск развития лекарственной устойчивости из-за слабой приверженности лечению, на основе накопленного опыта можно сделать вывод, что гармонизация критериев начала лечения у подростков и взрослых будет способствовать упрощению процессов проведения программ и дальнейшему расширению охвата АРВТ (141), а также внесет значительный вклад в повышение охвата диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных подростков.

Социальная справедливость и приемлемость

В ходе общественных консультаций подростки, поставщики медицинских услуг, родители и медицинские работники подчеркнули важность обеспечения того, чтобы первоочередное внимание уделялось удовлетворению потребностей подростков, наиболее нуждающихся в лечении, а также повышению показателей приверженности лечению (142–145). Ключевые выявленные причины несоблюдения режима АРВТ включали забывчивость, нестабильный образ жизни, затрудняющий ежедневный прием лекарств, а также относительное бессилие в вопросах принятия решений о

лечения. Нужны эффективные меры и услуги по повышению приверженности лечению среди подростков, включая такие подходы, как проведение мероприятий в рамках местных сообществ и более широкое использование равных консультантов.

Практическая осуществимость и использование ресурсов

Переход на более раннее начало АРВТ среди подростков, по-видимому, вполне возможен в рамках существующих систем здравоохранения. Из-за поздней диагностики ВИЧ-инфекции (146) многие подростки уже, вероятно, отвечают критериям назначения АРВТ согласно руководству 2013 г.. Поэтому увеличение общего количества подростков, начинающих лечение, будет относительно небольшим (147). Тем не менее в связи с увеличением количества пациентов повысится как необходимость в соответствующих медицинских поставках, так и рабочая нагрузка на поставщиков медицинских услуг. Опыт ряда национальных программ показал, что, хотя организация лечения всех подростков в возрасте 10-15 лет и является возможной, вызовы в этой области включают обеспечение наличия соответствующих товаров и изделий, укрепление лабораторных систем и организацию соответствующего обучения поставщиков услуг (147).

Увеличение спроса на товары и изделия, а также на человеческие и инфраструктурные ресурсы, относящиеся к мерам противодействия ВИЧ-инфекции, может потребовать увеличения финансирования. Анализ затрат показывает, что АРВ-препараты, по-видимому, будут наиболее важной их составляющей (147). Лабораторные изделия будут, по-видимому, второй по величине составляющей общих затрат, за которой следуют затраты на человеческие ресурсы и на ко-тримоксазол.

Вопросы реализации рекомендаций

Для обеспечения своевременного выявления случаев ВИЧ-инфекции среди подростков и их включения в программу АРВТ необходимо, чтобы службы и работники здравоохранения стали более доброжелательными к подросткам и чтобы вопросам повышения приверженности АРВТ и удержания пациентов в системе диспансерного наблюдения уделялось значительно большее внимание. Полное издание обновленного сводного руководства будет содержать дальнейшие указания по реализации клинических и операционных рекомендаций в поддержку предоставления медицинских услуг, доброжелательных к подросткам.

Основные пробелы в научных исследованиях

Кроме того, нужно более тщательно изучить то влияние, которое более раннее назначение АРВТ оказывает на удержание пациентов в программе лечения, на приверженность терапии и на развитие лекарственной устойчивости ВИЧ у подростков с менее продвинутой стадией ВИЧ-инфекции. Для улучшения понимания специфических проблем и потребностей подростков необходимо улучшить методы разбивки по возрасту уже имеющихся результатов когортных исследований и эпидемиологических данных.

2.1.4 Когда начинать АРВТ у детей до 10 лет

Рекомендация

НОВОЕ

АРВТ следует назначать всем ВИЧ-инфицированным детям независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ или от уровня CD4-лимфоцитов.

- o Грудные дети, которым поставлен диагноз в течение первого года жизни (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).
- o ВИЧ-инфицированные дети в возрасте от одного года до 10 лет (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

В приоритетном порядке АРВТ следует назначать всем детям в возрасте ≤ 2 года или со стадией ВИЧ-инфекции 3 или 4 по классификации ВОЗ или с уровнем CD4 ≤ 750 клеток/мм³, а также детям с процентным содержанием CD $< 25\%$ (в возрасте до 5 лет) и детям с уровнем CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (в возрасте 5 лет и старше).

Справочная информация

В 2015 г. рекомендации были пересмотрены с учетом новых доказательств и ряда программных и операционных соображений. Согласно пересмотренным рекомендациям АРВТ следует назначать всем детям, живущим с ВИЧ, благодаря чему рекомендации по назначению АРВТ детям стали соответствовать новым рекомендациям для взрослых и подростков.

ВИЧ-инфицированные дети грудного и младшего возраста имеют исключительно высокий риск неблагоприятных исходов. Так, в отсутствие лечения до 52% детей, рожденных с ВИЧ-инфекцией, умирает в возрасте до двух лет (148). Однако к пяти годам жизни показатели смертности и прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей, не получающих лечения, снижаются до уровней, сопоставимых с показателями у молодых взрослых (149,150). Улучшение доступа к ранней младенческой диагностике повысило эффективность выявления детей, живущих с ВИЧ. Однако доля ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРВТ, остается недопустимо низкой. Большинство ВИЧ-инфицированных детей, отвечающих критериям АРВТ, все еще не получают АРВ-препараты, а уровень охвата АРВТ среди детей значительно ниже соответствующего показателя среди взрослых: (32% против 40% во всем мире в 2014 г.) (151).

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей и удержание в программе лечения ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей также сопряжены с уникальными проблемами по причине их зависимости от лиц, которые осуществляют уход за ними. Потери для последующего наблюдения были особенно высокими (152). Проблема удержания в системе диспансерного наблюдения является особенно острой среди детей, которые пока что не получают АРВТ (153).

В Руководстве ВОЗ по АРВ-препаратам 2013 г. клинические и иммунологические критерии назначения АРВТ детям старше пяти лет являются такими же как и у взрослых (то есть АРВТ назначают при 3-й или 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ или при уровне CD4 ≤ 500 клеток/мм³). В них также рекомендуется охватить

АРВ-терапией всех ВИЧ-инфицированных детей моложе пяти лет независимо от их клинического или иммунологического статуса. В отношении детей в возрасте от одного до пяти лет было рекомендовано отдавать приоритет детям с клинической стадией ВИЧ-инфекции 3 или 4 по классификации ВОЗ или с долей CD4-лимфоцитов ниже 25% или с уровнем CD4 ниже 750 клеток/мм³. Для детей младше одного года осталась неизменной настоятельная рекомендация проводить лечение независимо от клинических и иммунологических показателей. В руководстве 2013 г. были отмечены проблемы, связанные с лечением детей в первые две недели жизни из-за отсутствия схем лечения с безопасной и эффективной дозировкой и отсутствия глобального опыта в этой области. В странах с низким и средним уровнем доходов эти проблемы осложняются высокими показателями недоношенности и рождения детей с низкой массой тела.

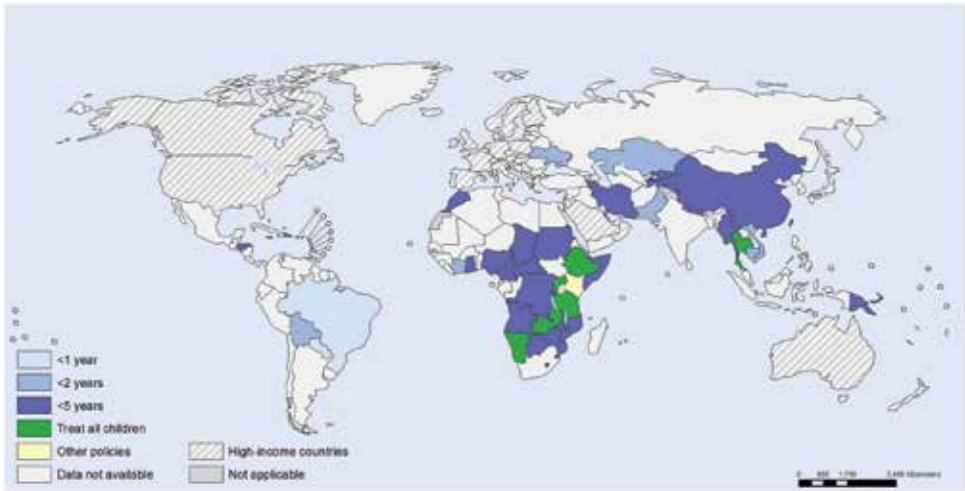
Страны с высоким бременем ВИЧ-инфекции среди детей быстро утвердили критерии назначения АРВТ, изложенные в Руководстве 2013 г. (154), а некоторые страны в целях упрощения схем АРВТ приняли решение о том, что АРВТ следует назначать всем ВИЧ-инфицированным детям и подросткам моложе 15 лет (155).

Обоснование рекомендаций и подтверждающие доказательства

Систематический обзор (127), проведенный в 2013 г. и обновленный в 2015 г., позволил выявить только одно рандомизированное клиническое исследование под названием PREDICT, которое было посвящено оценке клинического преимущества раннего начала АРВТ у детей (156). Это исследование охватило 300 детей в возрасте 1–12 лет (средний возраст – 6,4 года) с процентным содержанием CD4-лимфоцитов свыше 15% и без продвинутой стадии ВИЧ-инфекции (в данном случае стадии С по классификации CDC), которые были рандомизированы в две группы – 1) с ранним началом АРВТ и 2) с отсроченным началом лечения до момента, когда доля CD4-лимфоцитов опускается ниже 15%. По таким показателям, как выживаемость без развития СПИДа или темпы развития нервной системы, различий между двумя группами пациентов не выявлено, но прибавка в росте была лучше среди детей с более ранним началом АРВТ (157).

Кроме того, в 2015 г. был проведен новый анализ (158) причинно-следственных связей с использованием проспективных данных по ведению 7358 детей в возрасте 5–10 лет, ранее не получавших АРВТ (медианный

Рис. 3. Принятие схемы назначения АРВТ младенцам и детям в странах с низким и средним уровнем доходов согласно информации из документа “Отчетность о достигнутом прогрессе в осуществлении глобальных мер в ответ на СПИД в 2014 году”



Источник: система отчетности о достигнутом прогрессе в осуществлении глобальных мер в ответ на СПИД (ВОЗ, ЮНЭЙДС, ЮНИСЕФ)

возраст – 7,2 года). У 26% этих детей ($n = 1903$) количество клеток CD4 превышало существующие пороговый уровень для назначения АРВТ – 500 клеток/мм³. Анализ причинно-следственных связей также показал более значительную прибавку роста среди детей, у которых АРВТ была начата сразу же после постановки диагноза ВИЧ-инфекции (159).

Кроме того, другие данные свидетельствуют о том, что более раннее начало АРВТ могло способствовать смягчению негативного воздействия ВИЧ-инфекции на рост и развитие нервной системы, а также на развитие организма в пубертатный период (160–166).

Более раннее начало АРВТ также может способствовать восстановлению иммунитета. В исследовании долгосрочных эффектов АРВТ на эволюцию CD4-лимфоцитов у детей, получающих АРВТ, у детей с большей степенью иммуносупрессии в начале исследования процент CD4-лимфоцитов не восстанавливается до нормальных значений ($CD4 >25\%$) даже после пяти лет АРВТ, в то время как у детей, начавших получать АРВТ на более высоких уровнях CD4, этот показатель нормализуется в течение года после начала АРВТ (167). Как показывает нормализация маркеров воспаления, более раннее начало АРВТ, вероятно, также способствует угнетению ВИЧ-индуцированной хронической активации иммунной системы, что потенциально снижает риск развития хронического заболевания легких и сердечно-сосудистых заболеваний (данных о корреляции этих клинических состояний у детей пока что не имеется) (168).

Рекомендация начинать АРВТ немедленно после постановки диагноза у детей в возрасте от 1 года до менее 10 лет является условной из-за скудности доказательств, подтверждающих пользу начала АРВТ независимо от клинического и иммунологического статуса в этой группе населения (160,161). Тем не менее, этот подход, как ожидается, позволит получить значительные программные преимущества, особенно в условиях, характеризующихся ограниченной доступностью иммунологического тестирования, высоким бременем ВИЧ-инфекции и низким охватом АРВТ среди детей.

Сравнение преимуществ и недостатков

В дополнение к клиническим соображениям в пользу более раннего назначения АРВТ, этот подход, по-видимому, позволит расширить охват АРВТ в этой возрастной группе. Быстрый анализ, проведенный в мае 2015 г. для оценки прогресса в осуществлении политики, предусматривающей охват АРВТ всех детей младше 15 лет в Уганде, выявил, что в период между 2013 и 2014 гг. число детей, которые недавно начали получать АРВТ, увеличилось на 74%, а охват АРВТ среди детей вырос от 22% до 32% (141). Доля детей, получающих АРВТ в учреждениях здравоохранения более низкого уровня, увеличилась с 42% до 46%, что позволяет предположить, что упрощение критериев для начала АРВТ также может играть важную роль в эффективной децентрализации услуг по АРВТ. Кроме того, значительно сократилось время от момента, когда пациент стал соответствовать критериям назначения АРВТ, до начала АРВТ, что, по-видимому, свидетельствует о том, что упрощенные критерии назначения АРВТ способствуют более быстрому ее началу. Программный опыт показывает, что у детей, получающих АРВТ, наблюдаются более высокие показатели удержания в системе диспансерного наблюдения, чем у детей, которые охвачены диспансерным наблюдением, но не получают АРВТ (155). В Уганде показатели удержания пациентов в программе лечения, по-видимому, были сопоставимыми между группами детей, которым АРВТ была назначена в соответствии с установленными критериями, и детей, у которых АРВТ была начата при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³. Однако через шесть месяцев было отмечено снижение показателей их удержания в программе лечения, что означает, что и детям, и лицам, осуществляющим за ними уход, нужно оказывать поддержку и консультативную помощь для повышения их мотивации продолжать лечение.

Потенциальные недостатки раннего начала АРВТ включают следующие: краткосрочные побочные эффекты, которые могут стать причиной недостаточной приверженности АРВТ и неудачи лечения (169,170); развитие лекарственной устойчивости; а также необходимость перехода на схемы второго и третьего ряда в условиях, когда число таких схем, пригодных для детей, по-прежнему ограничено. Неудача лечения была зарегистрирована у 10% детей в когорте COHERE. При этом риск повышался у детей с более длительным периодом получения АРВТ и у детей более старшего возраста на момент начала АРВТ (171).

Другими факторами неудачи лечения и развития резистентности к АРВ-препаратам могут быть повышение нагрузки на систему здравоохранения и проблемы с обеспечением лекарств, приводящие к прекращению АРВТ. Долгосрочные побочные эффекты и хронические заболевания могут привести к увеличению заболеваемости и снижению качества жизни в зрелом возрасте. В целом, вероятные клинические и программные преимущества более раннего начала АРВТ, по-видимому, перевешивают вышеуказанные потенциальные виды вредных последствий.

Социальная справедливость и приемлемость

Предполагается, что практика назначения АРВТ всем ВИЧ-инфицированным детям повысит уровень социальной справедливости и будет положительно воспринята общественностью. В ходе общественных консультаций было выявлено, что приемлемость более раннего начала лечения ВИЧ-инфекции у детей для родителей, лиц, осуществляющих уход, и медицинских работников была основана на предполагаемых преимуществах для здоровья ребенка. Тем не менее, было подчеркнуто, что психологическая поддержка для родителей и лиц, осуществляющих уход, имеет решающее значение для содействия началу АРВТ и повышения приверженности лечению, особенно когда речь идет о раскрытии ВИЧ-статуса (172).

Осуществимость и использование ресурсов

Выполнение этой рекомендации, вероятно, будет вполне возможным, так как это будет связано лишь с относительно небольшим увеличением нагрузки на системы здравоохранения (141). Следует отметить, что случаи поздней диагностики ВИЧ-инфекции все еще часто имеют место (173) и что 80% или более детей с выявленной ВИЧ-инфекцией уже будут соответствовать критериям назначения АРВТ, указанным в рекомендациях 2013 г. Тем не менее, увеличение числа детей, получающих АРВТ, может привести к повышению нагрузки на систему здравоохранения, на сеть поставок необходимых материалов и на поставщиков медицинских услуг. Кроме того, для контроля эффективности лечебной помощи, оказываемой детям, и для выявления случаев неудачи лечения нужно будет укрепить систему лабораторного мониторинга. Опыт ряда национальных программ показал, что

охват лечением всех детей, живущих с ВИЧ, является вполне достижимой целью, но что для этого необходимо обеспечить надежную сеть поставок, надлежащую подготовку работников здравоохранения и устойчивость ресурсов (141).

В связи с увеличением спроса на товары и изделия, а также на человеческие и инфраструктурные ресурсы, требуемые для противодействия ВИЧ-инфекции, может возникнуть необходимость в увеличении финансирования. Калькуляция затрат, проведенная в Замбии показала, что АРВ-препараты, по-видимому, будут основной составляющей затрат (81%), связанных с охватом детей в возрасте 0-14 лет. Лабораторные изделия были второй по величине составляющей общих затрат, за которой следуют такие составляющие, как расходы на человеческие ресурсы и ко-тримоксазол (141).

Вопросы реализации рекомендаций

При переходе на назначение АРВТ всем детям, независимо от их клинического и иммунологического статуса, особое внимание следует уделять лечению детей в возрасте ≤ 2 года, детей с клинической стадией ВИЧ-инфекции 3 и 4 по классификации ВОЗ, детей с процентным содержанием CD4-клеток $< 25\%$, детей с уровнем CD4 ≤ 750 клеток/мм³ (в возрасте ≤ 5 лет) и детей с уровнем CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (в возрасте более 5 лет), так как они подвергаются повышенному риску смерти и быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Для реализации этой рекомендации следует использовать возможности проведения АРВТ у детей на базе учреждений, оказывающих медицинскую помощь матерям, новорожденным и детям (175).

Для расширения услуг по АРВТ для детей необходимо разработать и внедрить стратегии, направленные на улучшение удержания пациентов в системе диспансерного наблюдения и повышение их приверженности лечению. Тщательное клиническое наблюдение остается необходимым условием для качественной оценки риска неудачи лечения, но отсутствие системы лабораторного мониторинга не должно быть препятствием для начала АРВТ (176).

Основные пробелы в научных исследованиях

Нужно лучше изучить то влияние, которое более раннее назначение АРВТ оказывает на удержание больных в программе лечения, на приверженность терапии и на развитие лекарственной устойчивости ВИЧ у детей с менее продвинутой стадией ВИЧ-инфекции. Кроме того, следует принять меры для совершенствования методов медицинского обслуживания населения, чтобы обеспечить быстрое выявление ВИЧ-инфекции и раннее начало АРВТ среди младенцев и детей. Необходимы стратегии для обеспечения комплексного пакета услуг, направленных на снижение общей детской смертности.

2.2 Пероральная доконтактная профилактика ВИЧ-инфицирования

Рекомендация

НОВОЕ

В рамках комплексной профилактики ВИЧ-инфекции людям с повышенным риском заражения ВИЧ следует предлагать использовать пероральные АРВ-препараты, содержащие тенофовир, для доконтактной профилактики, обеспечивающей дополнительную защиту от ВИЧ-инфекции (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

Справочная информация

Пероральная доконтактная профилактика ВИЧ-инфицирования (ДКП) означает ежедневный прием АРВ-препаратов ВИЧ-отрицательными лицами для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией

Проведено 12 испытаний эффективности пероральной ДКП среди серодискордантных пар, гетеросексуальных мужчин, женщин, имеющих секс с мужчинами, людей, употребляющих инъекционные наркотики, и трансгендерных женщин (177–188). У людей с хорошей приверженностью лечению были достигнуты достаточно

высокие уровни эффективности этого метода, что свидетельствует о важной роли ДКП в рамках комплексной профилактики ВИЧ-инфекции.

В 2012 г. ВОЗ рекомендовала использование ДКП среди серодискордантных пар, мужчин, имеющих секс с мужчинами, и трансгендеров на том основании, что для определения оптимальных методов проведения ДКП были необходимы демонстрационные проекты (189). В 2014 г. ВОЗ опубликовала Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения, включая мужчин, имеющих секс с мужчинами, лиц, употребляющих инъекционные наркотики, работников секс-бизнеса, трансгендеров и людей, находящихся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях (190). В этом руководстве ДКП была настоятельно рекомендована для мужчин, имеющих секс с мужчинами.

Эта новая рекомендация заменяет предыдущие рекомендации ВОЗ по ДКП и позволяет предлагать ДКП всем людям, подвергающимся повышенному риску заражения ВИЧ, а не только отдельным группам населения. Определение “повышенный риск” приводится во вставке 3. Благодаря новой рекомендации пользу от этого дополнительного метода профилактики смогут получить более широкие слои населения. Новая рекомендация также позволяет предлагать ДКП на основе оценки индивидуального, а не группового риска, что будет способствовать внедрению этого вида профилактики с учетом местной эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции.

Вставка 3. Определение понятия «повышенный риск»

Согласно предварительному определению, термин «повышенный риск ВИЧ-инфицирования» означает заболеваемость ВИЧ-инфекцией более 3 случаев на 100 человеко-лет без применения средств ДКП. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией более 3 случаев на 100 человеко-лет была выявлена среди некоторых групп мужчин, имеющих секс с мужчинами, среди трансгендерных женщин во многих местах и среди гетеросексуальных мужчин и женщин, которые имеют половых партнеров с недиагностированной или нелеченной ВИЧ-инфекцией. Уровень индивидуального риска в группах повышенного риска варьируется в зависимости от индивидуального поведения и характеристик сексуальных партнеров. В большинстве испытаний, посвященных ДКП и учтенных при разработке этой рекомендации, группы повышенного риска ВИЧ-инфицирования были идентифицированы и охвачены, о чем свидетельствует заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди участников контрольных групп (от 3 до 9 случаев на 100 человеко-лет в большинстве испытаний). Следует отметить, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией в контрольных группах испытаний, посвященных ДКП, часто была значительно выше, чем ожидалось. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что ДКП привлекает людей с особо высоким риском инфицирования (187). Даже в местах, где общая заболеваемость ВИЧ-инфекцией низкая, могут быть люди, подвергающиеся повышенному риску, для которых услуги ДКП будут полезными и приемлемыми.

Согласно рекомендациям 2014 г., опубликованным группой экспертов Международного общества противовирусной терапии (IAS-USA), заболеваемость ВИЧ-инфекцией выше 2 случаев на 100 человеко-лет является достаточным основанием для того, чтобы предлагать пациентам использовать пероральные препараты для ДКП (191). Пороговые значения, используемые при предложении средств ДКП, могут варьироваться в зависимости от целого ряда факторов, таких, например, как имеющиеся ресурсы и относительные затраты, практическая осуществимость, спрос на ДКП и наличие других возможностей.

Обоснование рекомендаций и подтверждающие доказательства

Систематический обзор и мета-анализ исследований, посвященных использованию тенофовир-содержащих препаратов ДКП, показал их эффективность в снижении риска заражения ВИЧ-инфекцией (192). Уровень защиты не отличался по таким параметрам, как возраст, пол, профилактическая схема (тенофовир против комбинированного препарата эмтрицитабин/тенофовир) и пути заражения ВИЧ (ректальный, вагинальный или через половой член). Уровень защиты тесно коррелировал с приверженностью режиму ДКП.

ВИЧ-инфекция

Уровень ВИЧ-инфицирования был измерен в 11 рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), сравнивающих ДКП с плацебо, трех РКИ, сравнивающих ДКП с отсутствием ДКП (например, при отсрочке начала ДКП) и трех наблюдательных исследованиях. Результаты мета-анализа данных из 10 исследований, сравнивающих препараты ДКП с плацебо, продемонстрировали снижение на 51% риска ВИЧ-инфицирования в группах, получающих ДКП, по сравнению с группами, получающими плацебо (192).

Путь заражения ВИЧ-инфекцией

Когда исследования были разделены по путям заражения ВИЧ (ректальный, вагинальный или через половой член), ДКП оказалась одинаково эффективной во всех группах. Относительный риск ВИЧ-инфицирования при ДКП в сравнении с приемом плацебо в случае ректального контакта составляет 0,34 (ДИ 95%: 0,15–0,80, $P = 0,01$). В случае передачи вируса через половые пути (вагинальный, половой член), относительный риск ВИЧ-инфицирования при ДКП в сравнении с приемом плацебо составляет 0,54 (ДИ 95%: 0,32–0,90, $P = 0,02$) (192). Случаи парентерального контакта с ВИЧ не были проанализированы отдельно, потому что только в одном исследовании люди, употребляющие инъекционные наркотики, были включены как отдельная группа, и их контакт с ВИЧ был обусловлен рискованным сексуальным поведением и недостаточной доступностью стерильного инъекционного инструментария.

Пол и гендер

Из 10 рандомизированных исследований ДКП, в которых регистрировались случаи ВИЧ-инфицирования, женщины были включены в число участников в шести исследованиях, а мужчины – в семи исследованиях. ДКП была эффективной и у мужчин, и у женщин. Относительный риск ВИЧ-инфицирования при ДКП в сравнении с приемом плацебо составил 0,57 (ДИ 95%: 0,34–0,94; $P = 0,03$) у женщин и 0,38 (ДИ 95%: 0,20–0,60; $P = 0,0001$) у мужчин. Два контролируемых исследования с использованием плацебо, которые были ориентированы исключительно на женщин, показали очень низкий уровень приема препаратов ДКП (менее одной трети) в основной группе и отсутствие эффективности в контрольной группе (183,186). Эффективность ДКП среди женщин в четырех исследованиях, которые охватывали женщин и мужчин, была выше. Так, например, среди женщин моложе 30 лет в одном из таких исследований эффективность составила 72% (95% ДИ: 29–92%, $P = 0,01$) для ДКП с использованием тенофовира (TDF) и 77% (95% ДИ: 25–90%, $P = 0,01$) для ДКП с использованием комбинации эмтрицитабина (FTC) и тенофовира (180). Результаты недавнего рандомизированного открытого исследования (HPTN 067) среди молодых, преимущественно одиноких южноафриканских женщин, получающих препараты FTC + TDF для ДКП, показали, что молодые женщины могут успешно соблюдать режим ДКП: в основной группе существенные концентрации препарата регистрировались у 80% женщин на 4-ой неделе исследования и у 65% женщин на 24-ой неделе (193). Требуется более значительный объем информации об эффективности ДКП среди трансгендеров.

Приверженность терапии

Когда результаты всех исследований были проанализированы вместе, была выявлена их значительная неоднородность. Результаты мета-регрессионного анализа, проведенного для оценки того, могут ли некоторые переменные факторы влиять на эффективность ДКП в плане снижения риска ВИЧ-инфицирования, показали, что соблюдение режима приема препаратов является одной из важных детерминант эффективности ДКП.

Когда результаты исследований были разделены по уровням приверженности (высокий, средний и низкий), их неоднородность в подгруппах участников, разделенных по степени приверженности, значительно уменьшается. Это свидетельствует о том, что основной причиной неоднородности результатов являются различные уровни соблюдения режима приема препаратов. В подгруппах участников, разбитых по степени приверженности, ДКП является наиболее эффективной в группе с высокой приверженностью (определяемой как выявление концентрации препарата в крови у более 70% женщин; во всех исследованиях приверженность ДКП в этой группе составляла 80% или выше). ДКП также обеспечивает значительное снижение риска заражения ВИЧ-инфекцией в исследованиях со средним уровнем приверженности (выявление концентрации препарата в крови у 41–70% участников). В исследованиях с низким уровнем приверженности (выявление концентрации препарата в крови у 40% участников или менее) ДКП не является эффективной с точки зрения снижения риска ВИЧ-инфицирования (192).

Безопасность

Десять рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивающих основную группу пациентов, получающих ДКП, с группой пациентов, получающих плацебо (контрольная группа), представили данные о всех видах нежелательных явлений. Риск развития у пациентов, по крайней мере, одного нежелательного явления в период наблюдения был высоким во всех исследованиях. В рамках всех исследований показатели конкретных нежелательных явлений между основной и контрольной группами не различались. Точно так же не было выявлено каких-либо различий между подгруппами, в том числе по таким критериям, как путь ВИЧ-инфицирования, приверженность терапии, пол, возраст, схема терапии или доза АРВ-препаратов.

Одиннадцать рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивающих основную группу (ДКП) с контрольной группой (плацебо), представили данные о всех нежелательных явлениях 3 или 4 степени. В рамках всех исследований показатели конкретных нежелательных явлений 3 или 4 степени между основной и контрольной группами статистически не различались. Точно так же не было выявлено каких-либо статистических различий между подгруппами, в том числе по таким критериям, как приверженность терапии, пол, возраст, схема терапии или доза АРВ-препаратов (192).

В нескольких исследованиях было отмечено субклиническое снижение функции почек и минеральной плотности костной ткани среди пациентов, получающих препараты ДКП (194–196). Эти субклинические изменения не приводили к развитию клинических проявлений и не имели тенденции к прогрессированию.

Лекарственная устойчивость

Риск развития лекарственной устойчивости (ЛУ) к эмтрицитабину в целом был низким (11 человек с эмтрицитабин- или тенофовир-устойчивой ВИЧ-инфекцией на 9222 пациентов, получающих ПКП (или 0,1%)). ЛУ развивалась, главным образом, у пациентов с невыявленной острой ВИЧ-инфекцией на момент начала ДКП: 7 человек с эмтрицитабин- или тенофовир-устойчивой ВИЧ-инфекцией на 9222 пациентов, получающих ДКП. Доля пациентов с лекарственно-устойчивой ВИЧ-инфекцией среди всех подверженных риску пациентов в основной и контрольной группах не отличалась, но число нежелательных явлений было низким ($n = 6$ случаев заражения). На каждый случай развития устойчивости к эмтрицитабину на фоне ДКП при невыявленной острой ВИЧ-инфекции приходится от 8 до 50 предотвращенных случаев ВИЧ-инфицирования (192). Согласно результатам моделирования, количество случаев лекарственной устойчивости ВИЧ при АРВТ будет значительно выше, чем при ДКП (197). Хотя математические модели и помогают оценить вероятный риск развития ЛУ, их результаты опираются только на данные клинических исследований и на предположения о риске селекции резистентных штаммов в процессе ДКП. Пока что не известно, как именно реализация ДКП в широких масштабах может повлиять на лекарственную устойчивость ВИЧ и поэтому тщательный мониторинг пациентов, получающих ДКП, может быть целесообразной тактикой.

Исходы с точки зрения сексуального и репродуктивного здоровья

Не было выявлено никаких данных о том, что ДКП приводит к усилению рискованного сексуального поведения, например, к снижению использования презервативов или к увеличению числа половых партнеров (198,199).

ДКП, по-видимому, не влияет на эффективность гормональной контрацепции, хотя в двух исследованиях были выявлены более высокие показатели беременности среди женщин, принимающих и оральные контрацептивы, и АРВ-препараты с целью ДКП. Когда в многомерном анализе были учтены вмешивающиеся факторы, эта ассоциация оказалась статистически незначимой. Пероральная ДКП не приводила к увеличению показателя нежелательных явлений, связанных с беременностью, у женщин, принимающих препараты ДКП на ранней стадии беременности (180,186). Имеется необходимость в большем объеме информации о взаимодействии между ДКП и гормональной терапией, используемой трансгендерными лицами.

В ходе обзора была сделана попытка оценить эффективность ДКП в предотвращении ВИЧ-инфицирования в условиях доступности комбинации стандартных методов профилактики заражения ВИЧ-инфекцией (192). Во всех исследованиях услуги ДКП предоставлялись в рамках комплексной профилактики ВИЧ-инфекции, включающей следующие элементы: регулярное консультирование и тестирование на ВИЧ; распространение презервативов; скрининг и лечение инфекций, передаваемых половым путем; консультирование с целью

повышения приверженности лечению; другие вмешательства по охране здоровья целевых групп населения, включая обеспечение доступа к контрацепции для женщин и к метадоновой терапии для людей, употребляющих инъекционные опиоиды.

Затраты и экономическая эффективность

Пороговый уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией для проведения ДКП с целью экономии ресурсов будет варьироваться в зависимости от относительных затрат на ДКП (в сравнении с лечением ВИЧ-инфекции) и от ожидаемой эффективности ДКП. В некоторых ситуациях ДКП может быть экономически эффективным подходом, но в то же время другие мероприятия здравоохранения могут быть более экономически эффективными и масштабируемыми. Денежные расходы не должны быть единственным фактором, который следует учитывать при планировании стратегий борьбы с ВИЧ-инфекцией, так как возможность жить без ВИЧ-инфекции и способность контролировать риск инфицирования ВИЧ имеют большую нематериальную ценность и для отдельных людей, и для сообществ.

Предложение услуг ДКП в условиях, когда заболеваемость ВИЧ-инфекцией превышает 3 случая на 100 человеко-лет, как ожидается, позволит сэкономить ресурсы во многих ситуациях. Предложение услуг ДКП при более низких пороговых уровнях заболеваемости также может быть экономически эффективным.

Обзор исследований эффективности затрат при проведении ДКП показал, что в условиях генерализованной эпидемии приоритетное использование ДКП среди людей, подвергающихся повышенному риску ВИЧ-инфицирования, повышает общую эффективность этого метода (200). Результаты этих исследований не были однородными, так как некоторые из них указывали на экономическую эффективность ДКП в контексте расширения АРВТ, а другие – нет. В условиях концентрированной эпидемии ВИЧ-инфекции (например, среди МСМ в США), ДКП может внести существенный вклад в борьбу с этой эпидемией. Исследования показали, что степень экономической эффективности ДКП зависит от таких факторов, как стоимость препаратов и эффективная система предоставления услуг в условиях широкого использования ДКП лицами с повышенным риском инфицирования ВИЧ. В ходе демонстрационных проектов более высокие уровни использования и приверженности ДКП были выявлены среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (178,193). Результаты исследований широко варьируются в зависимости от типа эпидемии, места проведения исследования и таких параметров исследования и оценки, как результативность и стоимость ДКП, заболеваемость ВИЧ-инфекцией и целевая группа населения (201).

Социальная справедливость и приемлемость

Профилактика ВИЧ-инфекции с помощью ДКП будет способствовать повышению социальной справедливости в отношении здоровья, способствуя поддержанию здоровья как людей, использующих ДКП, так и их половых партнеров. Доступ к ДКП также открывает новые возможности для получения услуг по охране сексуального здоровья. Это очень важно, так как люди, подвергающиеся повышенному риску ВИЧ-инфицирования, часто имеют ограниченный доступ к медицинской помощи и другим эффективным методам профилактики ВИЧ-инфекции. ДКП следует предлагать более широким группам населения, а не только таким ограниченным контингентам, как МСМ и серодискордантные пары. Это будет способствовать более справедливому доступу к медицинской помощи и снижению будущих расходов на лечение за счет предотвращения ВИЧ-инфицирования среди групп населения с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

Имеются данные о том, что ДКП приемлема для различных групп населения, в том числе для женщин, серодискордантных пар, секс-работниц, молодых женщин, людей, употребляющих наркотики, трансгендеров, поставщиков медицинских услуг и мужчин, имеющих секс с мужчинами. Качественный обзор литературы (Приложение 2), охвативший 131 рецензируемую статью и 46 аннотаций, показал, что люди проявляют значительный интерес к возможности использования ДКП в качестве дополнительного средства предотвращения ВИЧ-инфекции. Степень поддержки ДКП со стороны населения зависела от уровня знаний об эффективности и безопасности ДКП и ее совместимости с другими стратегиями профилактики ВИЧ-инфекции.

Практическая осуществимость

В ходе ряда испытаний и демонстрационных проектов, проводимых в различных условиях, была доказана практическая осуществимость пероральной ДКП в различных группах населения. В двух плацебо-контролируемых исследованиях среди женщин (183,186) были выявлены значительные барьеры для проведения ДКП, в том числе в отношении соблюдения ее режима. Однако условия, в которых проводятся программы, отличаются от условий проведения исследований. В открытых исследованиях ДКП с участием женщин уровень приверженности терапии был высоким (исследование HPTN 067 ADAPT и исследование TDF2 Open Label Extension) (202,203).

Проект iPrEx OLE и демонстрационный проект среди партнеров (Partners Demonstration project) показали, что ДКП могут успешно использовать и мужчины, и женщины из различных групп населения (177,178). Результаты исследования PROUD, проведенного в Соединенном Королевстве в условиях максимально приближенных к реальным, показали, что ДКП является осуществимым и эффективным средством профилактики ВИЧ-инфекции и что использование ДКП не оказывает сколь-либо значительного влияния на степень поведенческого риска (187). Другие демонстрационные проекты, проведенные в Ботсване, ЮАР, Таиланде и США, подтверждают, что у большинства граждан, получающих препараты ДКП, уровни приверженности ДКП обеспечивают защитный эффект (202–207). Однако все еще предстоит решить ряд вызовов, связанных с обеспечением высокого уровня приверженности среди молодых людей (207).

Вопросы реализации рекомендаций

Значительную обеспокоенность вызывают вопросы реализации ДКП, особенно в условиях, когда из-за определенных правовых механизмов нарушаются права людей, подвергающихся повышенному риску инфицирования ВИЧ. ДКП не должна заменять или вытеснять эффективные и широко используемые меры профилактики ВИЧ-инфицирования, такие как программы содействия использованию презервативов и программы снижения вреда. Стигма является одним из факторов, способствующих распространению ВИЧ-инфекции, и она может быть уменьшена или, наоборот, увеличена в зависимости от того, как будет осуществляться ДКП. Использование ДКП следует поощрять в качестве дополнительного профилактического средства среди граждан и сообществ, которым она подходит – в сочетании с другими эффективными профилактическими мероприятиями.

ВОЗ опубликует комплексное руководство по осуществлению ДКП в 2016 г. Это руководство будет включать в себя практические предложения и рекомендации по следующим аспектам: использование человеческих ресурсов, лабораторный мониторинг, организация аптечных услуг, лекарственное обеспечение, консультирование, коммуникация, вовлечение сообществ, координация услуг (тестирование, лечение, доконтактная и послеконтактная профилактика, оказание других услуг в области охраны сексуального и репродуктивного здоровья и т.д.), управление программами и т.д. Основные положения руководства по проведению ДКП приводятся ниже. Медицинские работники должны быть обучены методам выявления рисков инфицирования, связанных с сексуальным и инъекционным поведением, а также методам эффективного информирования пациентов о том, как они могут оценить свой риск заражения ВИЧ-инфекцией и что они могут сделать для снижения этого риска, включая использование ДКП. Для успешной работы в этой области требуются следующие условия: предоставление уважительных и инклюзивных услуг; хорошие знания методик обсуждения поведенческих рисков; а также устойчивый диалог между пациентом и поставщиком услуг, позволяющий обсудить способствующие и препятствующие факторы, относящиеся к востребованности услуг здравоохранения, соблюдению режима лечения и охране своего собственного здоровья. Поставщики услуг должны быть осведомлены об эмоциональных и физических травмах, которые, возможно, пережили люди, подвергающиеся повышенному риску ВИЧ-инфицирования (208). Для обеспечения уважительного отношения к людям, пережившим эмоциональные и физические травмы, необходимо принять меры по развитию профессиональных навыков работников здравоохранения, включая навыки коммуникации. Разработка системы оказания услуг, которые подходят для молодых людей, особенно для молодых женщин и ключевых групп населения, имеет важнейшее значение для успеха всех программ по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции, в том числе программ ДКП.

Для удовлетворения потребностей групп населения, подвергающихся повышенному риску заражения ВИЧ-инфекцией, требуется их активное участие в разработке и осуществлении соответствующих программ. Ниже приведены ключевые принципы обеспечения активного участия всех заинтересованных сторон.

- Признание лидерства и значительного потенциала ключевых групп населения в борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции на местном и глобальном уровнях, а также поддержание их усилий в этой области путем адекватного финансирования и поддержки местных общественных организаций.
- Повышение уровня информированности и знаний граждан о ДКП и раннем начале АРВТ путем укрепления потенциала местных общественных организаций в сфере разъяснительной работы по ДКП и АРВТ и по всем аспектам получения соответствующих услуг здравоохранения.
- Дальнейшее развитие и расширение системы оказания услуг на уровне местных сообществ, особенно услуг, предоставляемых под руководством и при участии ключевых групп населения.
- Обеспечение того, чтобы ДКП предлагалась без принуждения в качестве дополнительного метода профилактики и в сочетании с другими профилактическими методами, которые могут быть более предпочтительными для людей, подвергающихся повышенному риску инфицирования ВИЧ.
- Усиление политической приверженности деятельности по защите прав человека, в том числе прав ключевых групп населения, например, путем проведения мероприятий по декриминализации всех видов добровольных половых отношений и гендерного самовыражения.

Люди, подвергающиеся повышенному риску инфицирования ВИЧ, часто имеют ограниченный доступ к медицинским услугам и другим эффективным средствам профилактики ВИЧ-инфекции и они могут испытывать различные социальные и юридические проблемы. Предоставление услуг ДКП может создать новые возможности для расширения доступа затронутых групп населения к ряду других услуг здравоохранения и социальной поддержки в таких, например, областях, как вакцинация от гепатита В, охрана репродуктивного и сексуального здоровья (включая борьбу с инфекциями, передаваемыми половым путем), охрана психического здоровья и оказание первичной медицинской помощи.

Тестирование на ВИЧ следует проводить как до момента предложения пациенту услуг ДКП, так и регулярно в процессе ДКП. Использование высококачественных и более чувствительных методов тестирования на ВИЧ имеет большое значение, так как это дает ряд преимуществ, включая более раннюю диагностику и лечение ВИЧ-инфекции, более эффективное консультирование людей с острой ВИЧ-инфекцией и минимизацию риска развития лекарственной устойчивости в процессе до- и послеконтактной профилактики. Экспресс-тесты на ВИЧ 3-го поколения для применения по месту оказания медицинских услуг, в которых используется цельная кровь из пальца или вены, уже доступны и они являются более предпочтительными по сравнению с проводимыми перед началом ДКП тестами на слюне или тестами второго поколения. Очень важное значение имеет эффективная система направления людей с положительными результатами тестирования в службы оказания помощи при ВИЧ-инфекции.

Во всех исследованиях ДКП проводилась оценка функции почек путем определения уровня креатинина в сыворотке крови перед началом ДКП и, по крайней мере, ежеквартально в процессе ДКП. Результаты оценки использовались для того, чтобы исключить отдельных пациентов из клинических исследований, а также прекратить использование препаратов при аномальных результатах теста, подтвержденных путем повторного тестирования. Функция почек пациентов, как правило, восстанавливалась после прекращения ДКП – за исключением ряда случаев, когда пациенты страдали от сопутствующих заболеваний, таких как системная гипертензия и сахарный диабет. Если не появятся новые данные, то определение креатинина следует проводить перед началом ДКП, ежеквартально в течение первых 12 месяцев ДКП, а затем ежегодно. В настоящее время доступны наборы для определения креатинина и тестирования на ВИЧ, предназначенные для использования как по месту оказания медицинской помощи, так и в условиях лаборатории.

Гепатит В является эндемическим заболеванием во многих частях мира, затронутых эпидемией ВИЧ-инфекции. Препараты, используемые для ДКП, также помогают лечить гепатит В. Прекращение активной терапии против гепатита В может привести к развитию вирусологического и клинического рецидива. В исследованиях, которые включали людей с хроническим гепатитом В, случаи клинического рецидива в процессе или после ДКП не наблюдались (182,184). При наборе участников в эти исследования включались люди с клиническим циррозом печени и люди со значительными отклонениями лабораторных показателей функции печени. Предпочтительным методом тестирования пациентов, получающих ДКП, является тест на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). Людям с выявляемыми уровнями HBsAg и с уровнем АЛТ, превышающим норму более чем в 2 раза, или с клиническими признаками цирроза печени показано долгосрочное лечение гепатита В. Уже доступны экспресс-тесты на HBsAg, предназначенные для применения по месту оказания медицинской помощи.

ДКП должна всегда сочетаться с другими методами профилактики ВИЧ-инфекции. Местные общественные организации, работающие с ключевыми группами населения, могут сыграть важную роль в установлении контакта с людьми, подвергающимися повышенному риску, и в информировании их о наличии средств ДКП, а также о том, когда использование ДКП является наиболее целесообразным. Кроме того, они могут предоставлять таким лицам дополнительную информацию и помочь им получить доступ к необходимым услугам здравоохранения. Желательно, чтобы информационные материалы содержали сведения о местных общественных организациях и о равных консультантах, которые могут оказать необходимую поддержку. Это будет очень полезно для людей из ключевых групп населения и молодежи, особенно для молодых женщин. Местные общественные организации должны играть важную роль в активизации участия людей, подвергающихся повышенному риску, в защите собственного здоровья. В частности, они могут предоставлять информацию о наличии услуг ДКП, помогать определить момент, когда ДКП может быть наиболее целесообразна, а также способствовать более эффективной интеграции услуг ДКП с основными услугами в сфере охраны сексуального и репродуктивного здоровья. Мероприятия по снижению вреда, в том числе обеспечение доступа к стерильным или новым принадлежностям для инъекций, являются основой профилактики ВИЧ-инфицирования инъекционным путем. Поэтому такие принадлежности должны быть доступны для всех людей, употребляющих инъекционные наркотики или инъекционные лекарства. Важно обеспечить, чтобы презервативы и лубриканты были доступны для всех людей, включая секс-работников, которых также следует обучить тому, как лучше всего настоять на использовании презерватива.

ДКП является эффективной только при своевременном приеме АРВ-препаратов. Лучшим способом поддержания соблюдения режима приема препаратов является предложение ДКП в качестве свободно выбираемого метода профилактики ВИЧ-инфекции. Меры по повышению приверженности профилактической терапии, должны включать информирование клиентов о том, что при правильном приеме АРВ-препаратов ДКП является высоко эффективным методом предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией и что для этого необходимо, чтобы прием этих препаратов стал одним из важных элементов распорядка дня. Группы поддержки для людей, использующих ДКП, в том числе группы в социальных сетях (например, <https://www.facebook.com/groups/PrEPFacts>) являются полезным форумом для обмена опытом и методами решения трудностей. Еще одним полезным подходом является краткое клиент-центрированное консультирование, помогающее пациенту сформировать привычку ежедневно принимать лекарства, приурочив их прием к регулярному событию – например, утром сразу после просыпания, перед отходом ко сну или при регулярном приеме пищи. Может возникнуть необходимость в специальных программах, направленных на повышение уровня приверженности ДКП среди молодежи и женщин. У людей, которые начинают ДКП, могут наблюдаться побочные эффекты в первые несколько недель использования препаратов. Эти побочные эффекты включают тошноту, спазмы в животе и головную боль. Как правило, они являются незначительными, исчезают без принятия каких-либо мер и не требуют прекращения ДКП. Степень приверженности ДКП у людей, которых проинформировали об этом начальном синдроме, может быть более высокой.

ДКП может быть прекращена, когда человек, принимающий препараты ДКП, более не подвергается риску инфицирования – при условии, что такая ситуация, по-видимому, сохранится и в будущем. Взаимодействие с общественными группами поддержки имеет большое значение в плане более широкого признания различных обстоятельств, связанных с повышенным риском заражения ВИЧ-инфекцией. ДКП, как правило, используют только в периоды риска, а не всю жизнь. Периоды риска могут начинаться и заканчиваться в связи с жизненными изменениями, в таких, например, сферах, как отношения с половым партнером, употребление алкоголя и наркотиков, завершение школы, уход из дома, получение травмы, миграция и т.д. Пользователей ДКП следует проинформировать о том, что полная защита от инфицирования ВИЧ при анальном половом акте формируется только через пять-семь дней после начала курса ДКП. Предварительные фармакологические исследования показывают, что для достижения полной защиты от ВИЧ-инфекции при вагинальном половом акте необходимо, чтобы длительность приема препаратов ДКП составляла почти 20 дней (209). Когда люди, сообщают о том, что контакт с ВИЧ имел место до формирования полной защиты за счет ДКП, следует рассмотреть возможность назначения послеконтактной профилактики (ПКП) (210). Как и в случае ПКП, ДКП может быть прекращена через 28 суток после последнего потенциального контакта с ВИЧ-инфицированными биологическими жидкостями, но только в случае исчезновения повышенного риска заражения ВИЧ-инфекцией.

Во время беременности риск инфицирования ВИЧ повышается, а ВИЧ-инфекция, приобретенная во время беременности или кормления грудью, связана с более высоким риском передачи ВИЧ ребенку. Клинические исследования ДКП не выявили каких-либо негативных последствий приема тенофовир-содержащих препаратов

в первом триместре беременности на ее течение или исход. Увеличивается объем фактических данных о том, что использование тенофовира или комбинации эмтрицитабина и тенофовира для лечения ВИЧ-инфекции или гепатита В у беременных и кормящих женщин не связано с какими-либо негативными последствиями (217). При предоставлении женщинам услуг ДКП для них также следует обеспечить возможность получения услуг, относящихся к контрацепции, более безопасному зачатию и дородовой помощи. Риски, преимущества и альтернативы, связанные с использованием ДКП во время беременности и кормления грудью, должны быть обсуждены с каждой женщиной. Для полной оценки использования ДКП во время беременности и кормления грудью необходимы дальнейшие исследования.

Новые рекомендации ВОЗ по лечению ВИЧ-инфекции и ДКП, как ожидается, будут способствовать более эффективному выявлению лиц, недавно инфицированных ВИЧ. Всегда, когда это возможно, услуги по тестированию на ВИЧ, а также по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции следует предлагать людям с учетом их социального и сексуального общения. При выявлении ВИЧ-негативных партнеров граждан с недавно поставленным диагнозом ВИЧ-инфекции следует рассмотреть возможность предложения им услуг ПКП и ДКП – в сочетании с другими профилактическими услугами.

Основные пробелы в научных исследованиях

Проведение операционных исследований в различных условиях необходимо для того, чтобы создать спрос на услуги по профилактике (в том числе ПКП и ДКП), выявить людей, подвергающихся повышенному риску заражения ВИЧ-инфекцией, а также вовлечь их в систему профилактики. Кроме того, дополнительные исследования необходимы для определения методов повышения приверженности терапии, особенно среди подростков, молодых женщин и трансгендерных мужчин и женщин. Такие исследования должны генерировать практические знания и навыки в ходе реализации вышеуказанных подходов.

Тяжелая долгосрочная токсичность тенофовира, используемого для лечения ВИЧ-инфекции, наблюдается редко. Эпиднадзор за широкомасштабным использованием ДКП может помочь выявить редкие, но важные клинические нежелательные явления. Для мониторинга некоторых нежелательных явлений (таких, например, как лекарственная устойчивость и проблемы репродуктивного здоровья) при расширении использования ДКП целесообразно проводить активный эпиднадзор. ВОЗ предоставляет широкий спектр руководств и рекомендаций по мониторингу токсичности (212).

Влияние ДКП на сексуальные практики может варьироваться в зависимости от социально-культурных условий. Реализация ДКП в различных условиях откроет новые возможности, например, для: изучения того, как ДКП влияет на сексуальные практики; улучшения сексуального здоровья и эмоционального благополучия ЛЖВ; снижения стигмы и дискриминации по отношению к ЛЖВ; более широкого использования других методов профилактики ВИЧ-инфекции. Нежелательные поведенческие и социальные последствия также возможны, хотя пока что они не были зарегистрированы. Гендерные установки и стереотипы также могут влиять на востребованность услуг по профилактике и лечению, включая услуги ДКП, и для их изучения было бы полезно провести качественные внедренческие исследования.

В исследовании Iregau была выявлена высокая эффективность ДКП среди МСМ, ведущих активную сексуальную жизнь и использующих препараты ДКП как до, так и после полового акта (204). В рандомизированном исследовании HPTN 067, посвященном сравнению схем ДКП на основе ежедневного и не ежедневного приема АРВ-препаратов, было выявлено, что ежедневная схема ДКП была ассоциирована с самыми высокими концентрациями препаратов в крови, самым высоким уровнем приверженности ДКП и большим числом половых контактов, до и после которых принимались препараты, среди таких контингентов, как МСМ в Бангкоке и Нью-Йорке и женщины в Кейптауне (202, 204, 205). Показатели востребованности и использования препаратов также были выше в группе пациентов, которым была рекомендована ежедневная схема ДКП. Для большинства пациентов ежедневный прием препаратов был наиболее предпочтительным вариантом профилактики. Определение наиболее эффективных методов адаптации рекомендаций по ДКП к различным и меняющимся сексуальным практикам – это важное направление внедренческих исследований.

Расходы, связанные с ДКП, являются существенными; они включают в себя затраты на работников здравоохранения, лекарства, лабораторные исследования, аптечные услуги, обучение местных сообществ, обучение поставщиков услуг, а также мониторинг и оценку ДКП. Внедренческие исследования должны включать оценку стратегий по минимизации

расходов, с тем чтобы они не ставили под угрозу безопасность и эффективность ДКП или качество информации, предоставляемой потенциальным пользователям. В частности, для этой цели могут быть разработаны методы снижения цен на лекарства и лабораторные тесты, например, используя механизм оптовых закупок. Экономическую эффективность ДКП можно повысить за счет перераспределения функций, благодаря чему ряд услуг будут оказывать менее высокооплачиваемые и более доступные категории персонала. Необходимы исследования для определения того, можно ли уменьшить кратность оценок ВИЧ-статуса и функции почек без увеличения риска нежелательных клинических исходов. Оптимальные рекомендации относительно того, когда нужно начинать и прекращать ДКП с целью максимального использования ДКП в периоды повышенного риска, позволят уменьшить потребности в лекарственных средствах и повысить эффективность профилактики передачи ВИЧ.

Кроме того, нужно провести дополнительные исследования для поиска наиболее эффективных способов интеграции ДКП с другими видами медицинского обслуживания целевых групп населения. ДКП хорошо совместима с услугами в следующих областях: тестирование на ВИЧ, лечение ВИЧ-инфекции, охрана сексуального здоровья, предоставление презервативов, консультирование по снижению поведенческого риска, снижение вреда, проведение программ по расширению прав и возможностей целевых групп, контрацептивная помощь, охрана репродуктивного здоровья и первичная медицинская помощь. ПКП, которую начали после недавнего потенциального контакта с ВИЧ, можно заменить на ДКП после 28 дней в условиях сохранения повышенного риска ВИЧ-инфицирования. Информации о том, как лучше всего интегрировать ДКП в эти существующие услуги, пока что не имеется, и используемые подходы могут отличаться в различных местах.

2.3 Программные аспекты реализации рекомендаций

Руководство по оказанию медицинской помощи

В процессе обсуждения и планирования мер по реализации рекомендаций, содержащихся в данном руководстве, странам нужно рассмотреть широкий диапазон операционных аспектов. Полный обновленный текст сводного руководства ВОЗ по использованию АРВ-препаратов, который будет опубликован в 2016 г., будет включать в себя программные и операционные рекомендации, основанные на обзорах фактических данных, относящихся к ключевым вопросам РИСО по операционным аспектам оказания медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ, включая следующие:

- оптимальная частота посещений ЛПУ стабильными пациентами, в том числе для получения лекарств;
- мероприятия, способствующие охвату ЛЖВ диспансерным наблюдением, их удержанию в системе диспансерного наблюдения и лечения и повышению приверженности АРВТ;
- укрепление служб, включая перераспределение обязанностей и интеграцию различных видов услуг.

В 2016 г. также будет опубликовано руководство по проведению ДКП. Кроме того, недавно опубликованные сводные руководства по услугам тестирования на ВИЧ (213) и по стратегической информации (214) помогут странам выявлять людей, живущих с ВИЧ, и контролировать эффективность своих программ.

Мониторинг уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки

В течение последнего десятилетия руководства ВОЗ по проведению АРВТ в странах с низким и средним уровнем дохода постоянно развивались в сторону рекомендации о том, чтобы страны постепенно внедряли методы определения вирусной нагрузки для мониторинга лечения. Начиная с 2013 г., ВОЗ рекомендует использовать мониторинг вирусной нагрузки в качестве предпочтительного метода мониторинга ответа пациентов на АРВТ. Большинство стран приняли эту рекомендацию и находятся в процессе расширения своих возможностей для мониторинга вирусной нагрузки.

Ранее эффективность АРВТ оценивалась по клиническим или иммунологическим показателям (уровень CD4-лимфоцитов). В настоящее время там, где это возможно, осуществляют и иммунологический, и вирусологический мониторинг.

Учитывая изложенные в данном руководстве рекомендации о том, чтобы начинать АРВТ при любом уровне CD4-лимфоцитов, возможно, целесообразно уменьшить или прекратить мониторинг уровня CD4-лимфоцитов

в тех местах, где может быть обеспечен адекватный мониторинг вирусной нагрузки. Тем не менее, определение уровня CD4 продолжает играть важную роль с точки зрения оценки исходного риска прогрессирования ВИЧ-инфекции, назначения и отмены антиретровирусной профилактики, а также определения приоритетов относительно назначения АРВТ в условиях, когда всеобщий охват АРВТ пока что не представляется практически возможным. Определение уровня CD4 также может иметь важное значение для пациентов с признаками неудачи АРВТ.

Полный обновленный текст сводного руководства по использованию АРВ-препаратов будет включать обновленные рекомендации и методические указания по организации клинического мониторинга, включая использование методов определения уровня CD4 и вирусной нагрузки.

Приверженность терапии

Приверженность АРВТ – это одна из важнейших детерминант подавления вирусной нагрузки, риска передачи ВИЧ, прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода. Недостаточная приверженность лечению является одной из основных проблем во всех регионах ВОЗ и на всех стадиях ВИЧ-инфекции, и она связана с целым рядом личностных и программных факторов. Личностные факторы, снижающие приверженность лечению, включают следующие: пропуск приема лекарств из-за забывчивости; проживание вне дома; изменение привычного распорядка дня; депрессия или другое заболевание; ограниченное понимание пользы лечения; отсутствие интереса или желания принимать лекарства; злоупотребление психоактивными веществами или алкоголем. Соблюдение режима АРВТ также может быть затруднено при отсутствии благоприятных условий для людей, живущих с ВИЧ, и при проявлениях стигматизации и дискриминации в отношении ЛЖВ. Лекарственные факторы, влияющие на приверженность АРВТ, включают следующие: нежелательные клинические явления; сложные схемы терапии; необходимость приема большого количества препаратов; диетические ограничения. Детерминанты приверженности АРВТ, связанные с системами здравоохранения, включают следующие: удаленность соответствующих служб здравоохранения; длительное время ожидания, чтобы получить медицинскую помощь и/или очередную порцию лекарств; прямые и косвенные расходы, связанные с АРВ-терапией.

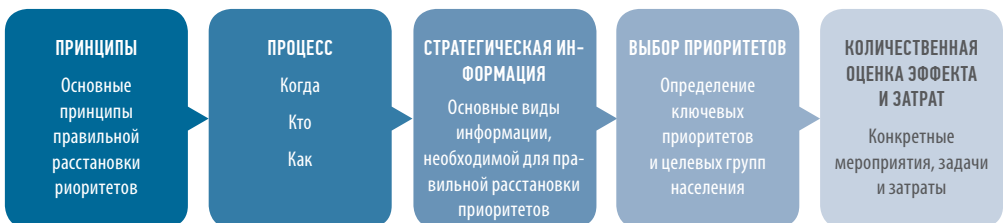
Группы населения с низким уровнем приверженности лечению могут включать следующие: беременные женщины и женщины в послеродовом периоде, подростки, дети грудного и более старшего возраста, ключевые группы населения, люди с психическими расстройствами и люди, употребляющие психоактивные вещества.

Долгосрочная приверженность лечению – это важнейшее условие успеха АРВТ. Поэтому по мере расширения программ ДКП мероприятия по содействию приверженности АРВТ приобретают все большую значимость. Обновленное сводное руководство по использованию АРВ-препаратов, которое должно быть опубликовано в 2016 г., будет содержать рекомендации по формированию и поддержке приверженности лечению, которые основаны на новых научных данных и накопленном программном опыте.

Определение приоритетов

Успех этого руководства будет зависеть от того, в какой степени его рекомендации будут реализованы на практике в условиях конкретных стран. Глобальные и национальные цели в отношении ВИЧ-инфекции становятся все более амбициозными – с конечной целью ликвидации СПИДа к 2030 г. Однако многие страны с низким и средним уровнем доходов, возможно, имеют лишь ограниченные ресурсы и возможности для проведения рекомендуемых

Рис. 4. Типовые рамочные принципы определения приоритетов, разработанные ВОЗ



мероприятий. Поэтому важно, чтобы решения относительно реализации этих рекомендаций были основаны на достоверных научных данных.

ВОЗ разработала проект рамочных принципов определения приоритетов программ борьбы с ВИЧ-инфекцией и другими похожими инфекционными заболеваниями (Рис. 4). При разработке этих принципов ставилась задача предоставить странам и другим пользователям структурированный подход, используя который заинтересованные стороны на уровне стран смогут более эффективно решать задачи определения приоритетов с учетом конкурирующих программных потребностей и ограниченности имеющихся ресурсов. В этом документе дается описание аспектов, которые должны быть учтены при определении приоритетов, но он не содержит конкретных рекомендаций о порядке приоритетов. Такие решения должны приниматься самими странами на основе тщательного анализа конкретных условий, особенностей и потребностей. Такие решения должны приниматься самими странами на основе тщательного анализа конкретных условий, особенностей и потребностей. Более подробное описание этих принципов будет дано в обновленном сводном руководстве ВОЗ по использованию АРВ-препаратов, публикация которого запланирована на 2016 г.

**ПУБЛИКАЦИЯ,
РАСПРОСТРАНЕНИЕ И
ОЦЕНКА РЕКОМЕНДАЦИЙ**

03

3. ПУБЛИКАЦИЯ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти рекомендации будут включены в полное обновленное издание сводного руководства по использованию АРВ-препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции 2013 г. Предполагается, что обзор и обновление полного руководства будет осуществляться каждые 2-3 года. В связи с изменением таких факторов, как объем и качество научных данных и/или потребности пользователей, может также возникнуть необходимость в техническом обновлении соответствующих разделов Руководства.

На начальном этапе данное руководство будет распространяться в виде веб-документа. Распространение рекомендаций будет также поддерживаться путем публикации рецензируемых систематических обзоров и научных данных. Департамент ВОЗ по ВИЧ/СПИДу будет тесно сотрудничать с региональными бюро и страновыми офисами ВОЗ для обеспечения более широкого распространения и адаптации этих двух рекомендаций на уровне стран.

Для оценки степени практической реализации рекомендаций будет использован механизм оценки, основанный на результатах оценочных опросов, проведенных в 2014 и 2015 гг.

БИБЛИОГРАФИЯ

Глава 1

1. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2002 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/ScalingUp_E.pdf, accessed 25 August 2015).
2. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2004 (<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/arvdrugswomenguidelinesfinal.pdf>, accessed 25 August 2015).
3. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva: World Health Organization; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>, accessed 25 August 2015).
4. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access: recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva: World Health Organization; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral/en/index.html>, accessed 25 August 2015).
5. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva: World Health Organization; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>, accessed 25 August 2015).
6. Gilks C, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*. 2006;368:505–10.
7. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения, апрель 2014 г. (обновленный перевод) (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus.pdf?ua=1, по состоянию на 19 ноября 2015 г.).
8. 90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014 (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf, accessed 25 August 2015).
9. Global Health Sector Strategy for HIV 2016–2021. Draft for consultation. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/hiv/draft-hiv-strategy-2016-2021_en.pdf?ua=1, accessed 25 August 2015).
10. WHO handbook for guideline development. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 25 August 2015).
11. Report of the consultation on the treatment of HIV among adolescents: meeting report. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-hiv-treatment-adolescents/en>, accessed 25 August 2015).
12. PRISMA: transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. PRISMA Statement (<http://www.prisma-statement.org>, accessed 25 August 2015).
13. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines. 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383–94.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G et al. GRADE guidelines. 2. Framing the question and deciding on the importance of outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:395–400.
15. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines. 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:401–6.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines. 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64:407–15.

17. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines. 5 . Rating the quality of evidenced publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1277–82.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D et al. GRADE guidelines. 6 . Rating the quality of evidenced imprecision (random error). *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283–93.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines. 7 . Rating the quality of evidenced inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1294–1302.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines. 8 . Rating the quality of evidenced indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1303–10.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines. 9 . Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1311–6.
22. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y et al. GRADE guidelines. 14 . Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:719–25.

Глава 2

1. Vitoria M, Ford N, Doherty M, Flexner C. Simplification of antiretroviral therapy: a necessary step in the public health response to HIV/AIDS in resource-limited settings. *Antivir Ther.* 2014;19(Suppl. 3):31–7.
2. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения, апрель 2014 г. (обновленный перевод) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus.pdf?ua=1, по состоянию на 19 ноября 2015 г.).
3. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)—naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008;197:1133–44.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:493–505.
5. Grant P, Tierney C, Katzenstein D, Sax P, Budhathoki C, Mollan K et al. Association of baseline viral load, CD4 count, and week 4 virologic response (VR) with virologic failure (VF) in ACTG Study A5202. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 5–8 March 2011 (<http://retroconference.org/2011/PDFs/535.pdf>, accessed 25 August 2015).
6. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009;373:1352–63.
7. Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, Detels R, Wolinsky SM, Margolick JB et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *Am J Epidemiol.* 2003;157:738–46.
8. Althoff K, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS.* 2010;24:2469–79.
9. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet.* 2003;362:679–86.
10. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:357–63.
11. CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med.* 2011;171:1560–9.
12. CASCADE Collaboration. Short-term CD4 cell response after highly active antiretroviral therapy initiated at different times from seroconversion in 1500 seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:303–10.
13. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d’Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from ICONA study. *AIDS.* 2001;15:983–90.

14. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360:119–29.
15. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:702–13.
16. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:183–92.
17. HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV- infected individuals. *AIDS*. 2010;24:123–37.
18. HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS- defining illness in HIV-infected persons in developed countries. *Ann Intern Med*. 2011;154:509–15.
19. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360:1815–26.
20. Krishnan S, Schouten JT, Jacobson DL, Benson CA, Collier AC, Koletar SL et al. Incidence of non-AIDS- defining cancer in antiretroviral treatment-naïve subjects after antiretroviral treatment initiation: an ACTG longitudinal linked randomized trials analysis. *Oncology*. 2011;80:42–9.
21. Merito M, Pezzotti P. Comparing costs and effectiveness of different starting points for highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Eur J Health Econ*. 2006;7:30–6.
22. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350 cells/mm³. *AIDS*. 2002;16:1371–81.
23. Palella F Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003;138:620–6.
24. Phillips A, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*. 2001;286:2560–7.
25. Plettenberg A, Brockmeyer NH, Haastert B, Michalik C, Dupke S, Schewe K et al. Impact of earlier HAART initiation on the immune status and clinical course of treated patients on the basis of cohort data of the German Competence Network for HIV/AIDS. *Infection*. 2011;39:3–12.
26. Gallant JE, Hulbert E, Harley C. Health outcomes associated with the timing of antiretroviral therapy initiation. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 17–20 July 2011, Rome, Italy (Abstract CDB320; <http://www.iasociety.org/Abstracts/A200742892.aspx>, accessed 25 August 2015).
27. When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352–62.
28. Stover J, Gopalappa C, Mahy M, Doherty MC, Easterbrook PJ, Weiler G et al. The impact and cost of the 2013 WHO recommendations on eligibility for antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 2):S225–30.
29. Tanser F, Barnighausen T, Grasper E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural Kwa-Zulu Natal. *South Afr Sci*. 2013;339:966.
30. He N, Duan S, Ding Y, Rou K, McGoogan J, Jia M et al. Antiretroviral therapy reduces HIV transmission in discordant couples in rural Yunnan, China. *PLoS One*. 2013;8:e77981.
31. Kato M, Granich R, Bui DD, Tran HV, Nadol P, Jacka D et al. The potential impact of expanding antiretroviral therapy and combination prevention in Vietnam: towards elimination of HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:e142–9.
32. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e23–34.
33. UNAIDS. How AIDS changed everything – MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. Geneva: UNAIDS; 2015 (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf, accessed 25 August 2015).

34. WHO, UNICEF and UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en>, accessed 25 August 2015).
35. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg DR, Tsai AC. Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002–2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1120–7.
36. Kiertiburanakul S, Boettiger D, Lee MP, Omar SF, Tanuma J, Ng OT et al. Trends of CD4 cell count levels at the initiation of antiretroviral therapy over time and factors associated with late initiation of antiretroviral therapy among Asian HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18804.
37. Ford N, Mills EJ, Egger M. Immunodeficiency at start of antiretroviral therapy: the persistent problem of late presentation to care. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1128–30.
38. Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Gebo KA. The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Med Care*. 2010;48:1071–9.
39. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte AD, Brockmeyer N, Casabona J et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med*. 2013;10:e1001510.
40. Holmes C, Pillay Y, Mwango A, Perriens J, Ball A, Barrenche O et al. Health systems implications of the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines and strategies for successful implementation. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 2):S231–9.
41. Hirschhorn LR, Kaaya SF, Garrity PS, Chopyak E, Fawzi MCS. Cancer and the “other” noncommunicable chronic diseases in older people living with HIV/AIDS in resource-limited settings: a challenge to success. *AIDS*. 2012;26(Suppl. 1):S65–75.
42. Haregu T, Oldenburg B, Sestwe G, Elliott J, Nanayakkara V. Epidemiology of comorbidity of HIV/AIDS and non-communicable diseases in developing countries: a systematic review. *J Glob Health Care Syst*. 2012;2:142.
43. Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle- income countries. *Prev Chron Dis*. 2012;9:E93.
44. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010;15:1387–96.
45. Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, Van Lunzen J et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 3–6 March 2014 (oral late breaker abstract 153LB).
46. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373:795–807.
47. Jia Z, Mao Y, Zhang F, Ruan Y, Ma Y, Li J, Guo W et al. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003–11): a national observational cohort study. *Lancet*. 2013;382:1195–203.
48. Jose S, Quinn K, Hill T, Leen C, Walsh J, Hay P et al. Laboratory adverse events and discontinuation of therapy according to CD4+ cell count at the start of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28:1333–9.
49. Le T, Wright E, Smith D, He W, Catano G, Okulicz JF et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:218–30.
50. Okulicz JF, Le TD, Agan BK, Camargo JF, Landrum ML, Wright E et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1–infected individuals. *JAMA Intern Med*. 2015;175:88–99.
51. Schneider G, Juday T, Wentworth C 3rd, Lanes S, Hebden T, Seekins D. Impact of health care payer type on HIV stage of illness at time of initiation of antiretroviral therapy in the USA. *AIDS Care*. 2013;25:1470–6.
52. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375:2092–8.
53. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015; 373:808–22

54. Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N et al. Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: antiretroviral therapy prevents HIV transmission. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(5Suppl. 4): 20479.
55. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST, Ano III, no. 1. Brasília: Ministry of Health; 2014.
56. Nsanziimana S. Rapid assessment report of Rwanda's test and treat strategy for key populations as part of 2013 HIV treatment guidelines (unpublished data from HIV, STI and Viral Hepatitis, Rwanda Biomedical Center, 2015).
57. Kato M, Long NH, Duong BD, Nhan do T, Nguyen TT, Hai NH et al. Enhancing the benefits of antiretroviral therapy in Vietnam: towards ending AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11:487–95.
58. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, accessed 25 August 2015).
59. Anglemeyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitória M, Jan M et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS.* 2014;28(Suppl. 2):S105–8.
60. Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther.* 2010;15(Suppl. 1):3–8.
61. Geng EH, Hunt PW, Diero LO, Kimaiyo S, Somi GR, Okong P et al. Trends in the clinical characteristics of HIV- infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:46.
62. The HIV Modelling Consortium. Priorities for HIV care in sub-Saharan Africa: a population perspective. Unpublished report, 2015.
63. The UNAIDS gap report. Geneva: UNAIDS; 2014 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf, accessed 25 August 2014).
64. Arreola S, Santos GM, Beck J, Sundararaj M, Wilson PA, Hebert P et al. Sexual stigma, criminalization, investment, and access to HIV services among men who have sex with men worldwide. *AIDS Behav.* 2015;19:227–34.
65. Mahajan AP, Sayles JN, Patel VA, Remien RH, Sawires SR, Ortiz DJ et al. Stigma in the HIV/AIDS epidemic: a review of the literature and recommendations for the way forward. *AIDS.* 2008;22(Suppl. 2):S67–79.
66. Pulerwitz J, Bongartz J. Tackling stigma: fundamental to an AIDS-free future. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e311–2.
67. Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH). San Francisco: Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH); 2015 (<http://www.searchendaids.com>, accessed 25 August 2015).
68. The max ART Project. Victoria, Canada: The Communication Initiative; 2013 (<http://www.comminit.com/africa/content/maxart-project>, accessed 25 August 2015).
69. Botswana Combination Prevention Project (BCPP). London: PANGEA HIV; 2015 (<http://www.pangea-hiv.org/Network/botswana-prevention>, accessed 25 August 2015).
70. HPTN 071 (popART) [website]. HIV Prevention Trials Network; 2015 (http://www.hptn.org/research_studies/hptn071.asp, accessed 25 August 2015).
71. ANRS 12249 TasP Protocol. Mtubatuba: Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu-Natal; 2012 (http://www.africacentre.ac.za/Portals/0/TasP/Protocol/TasPprotocol_20July2012.pdf, accessed 25 August 2015).
72. Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive 2011–2015. Geneva: UNAIDS; 2011 (<http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalplan>, accessed 25 August 2015).
73. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:171–80.
74. Kesho Bora Study Group. Maternal HIV-1 disease progression 18–24 months post-delivery according to antiretroviral prophylaxis regimen (triple-antiretroviral prophylaxis during pregnancy and breastfeeding vs. zidovudine/single-dose nevirapine prophylaxis): the Kesho Bora randomised controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;55:449–60.
75. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med.* 2010;362:2282–94.

76. Shapiro RL, Kitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Powis K et al. HIV transmission and 24-month survival in a randomized trial of HAART to prevent MTCT during pregnancy and breastfeeding in Botswana. *AIDS*. 2013;27:1911–20.
77. Minnear TD, Girde S, Angira F, Mills LA, Zeh C, Peters PJ et al. Outcomes in a cohort of women who discontinued maternal triple-antiretroviral regimens initially used to prevent mother-to-child transmission during pregnancy and breastfeeding – Kenya, 2003–2009. *PLoS One*. 2013;9:e93556.
78. Okonji JA, Zeh C, Weidle P, Williamson J, Akoth B, Masaba RO et al. CD4, viral load response, and adherence among antiretroviral-naïve breast-feeding women receiving triple antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Kisumu, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:249–57.
79. Thomas TK, Masaba R, Borkowf CB, Ndivo R, Zeh C, Misore A et al. Triple-antiretroviral prophylaxis to prevent mother-to-child HIV transmission through breastfeeding – the Kisumu Breastfeeding Study, Kenya: a clinical trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1001015.
80. Ayou P, Musick B, Liu H, Braitstein P, Nyandiko W, Otieno-Nyunya B et al. Frequency and factors associated with adherence to and completion of combination antiretroviral therapy for prevention of mother to child transmission in western Kenya. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:17994.
81. Ekouevi D, Abrams EJ, Schlesinger M, Myer L, Phanuphak N, Carter RJ; MTCT-Plus Initiative. Maternal CD4+ cell count decline after interruption of antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *PLoS ONE*. 2012;7:e43750.
82. Gartland MG, Chintu NT, Li MS, Lembalemba MK, Mulenga SN, Bweupe M et al. Field effectiveness of combination antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-child HIV transmission in rural Zambia. *AIDS*. 2013;27:1253–62.
83. Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagno JB, Maulidi M et al. Maternal antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi: maternal and infant outcomes two years after delivery. *PLoS One*. 2013;8:e68950.
84. Linguissi LS, Bisseye C, Sagna T, Nagalo BM, Ouermi D, Djigma FW et al. Efficiency of HAART in the prevention of mother to children HIV-1 transmission at Saint Camille medical centre in Burkina Faso, West Africa. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5:991–4.
85. Liotta G, Mancinelli S, Nielsen-Saines K, Gennaro E, Scarcella P, Magid NA et al. Reduction of maternal mortality with highly active antiretroviral therapy in a large cohort of HIV-infected pregnant women in Malawi and Mozambique. *PLoS One*. 2013;8:e71653.
86. Philips T, Thebus E, Bekker LG, Mcintyre J, Abrams EJ, Myer L. Disengagement of HIV-positive pregnant and postpartum women from antiretroviral therapy services: a cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19242.
87. Thistle P, Bolotin S, Schwarz D, Pilon R, Ndawana B, Simor AE et al. Highly active anti-retroviral therapy in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in rural Zimbabwe during the socio-economic crisis. *Med Confl Surviv*. 2011;27:165–76.
88. Ngemu EK, Khayeka-Wandabwa C, Kweka EJ, Choge JK, Anino E, Oyoo-Okoth E. Effectiveness of option B highly active antiretroviral therapy (HAART) prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) in pregnant HIV women. *BMC Res Notes*. 2014;7:52.
89. Nyandiko WM, Otieno-Nyunya B, Musick B, Bucher-Yiannoutsos S, Akhaabi P, Lane K et al. Outcomes of HIV-exposed children in western Kenya: efficacy of prevention of mother to child transmission in a resource-constrained setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:42–50.
90. Palombi L, Galluzzo CM, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H et al. Viro-immunological response and emergence of resistance in HIV-infected women receiving combination antiretroviral regimens for the prevention of mother-to-child transmission in Malawi. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:749–52.
91. Coulborn RM, Trivino Duran L, Metcalf C, Namala Y, Chirwa Z, Murowa M et al. Preliminary findings of a routine PMTCT option B+ program in a rural district in Malawi. 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 30 June– 3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia (abstract MOAD0203).
92. Herce M, Hosseinipour M, van der Horst C, Mtande T, Mofolo I, Chingondole C et al. Option B+ scale-up and comprehensive PMTCT service delivery in Central Malawi. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 23–26 February 2015, Seattle, Washington, USA (Abstract 874/Session P-T3).

93. Kamuyanga A, Hirschhorn L, Wang W, Jansen P, Hoffman RM. One-year outcomes of women started on antiretroviral therapy during pregnancy before and after the implementation of option B+ in Malawi: a retrospective chart review. *World J AIDS*. 2014;4:332–7.
94. Kim M, Ahmed S, Hosseinipour M, Giordano T, Chiao E, Yu X et al. The impact of option B+ on the antenatal PMTCT cascade in Lilongwe, Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:e77–83.
95. Lu L, Adler M, Marston B, Domercant J, Jean-Louis R, Puttkamer N et al. Retention amongst HIV-infected pregnant women initiating lifelong antiretroviral treatment (option B+) in Haiti. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 23–26 February 2015, Seattle, Washington, USA (Abstract 875/Session P-T3).
96. Namukwaya Z, Namara-Lugolobi E, Mubiru M, Musingye E, Kyarimpa M, Kanya S et al. The implementation of option B+. Sharing early challenges among women who refused to take up option B+ drugs. Experiences reported by HIV-infected mothers at Mulago National Referral Hospital, Kampala, Uganda. 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 30 June–3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia (abstract MOPE112).
97. Price A, Kayange M, Zaba B, Chimbwandira F, Jahn A, Chirwa Z et al. Uptake of prevention of mother-to-child-transmission using option B plus in northern rural Malawi: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect*. 2014;90:309–14.
98. Speight C, Phiri S, Hosseinipour M, Tweya H, Chimbwandira F, Chikonda J et al. Implementing option B+ for prevention of mother-to-child-transmission at Bwaila Maternity Unit, Lilongwe: the first 18 months. 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 30 June–3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia (abstract WELBC01).
99. Tenthani L, Haas A, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout J, Chimbwandira F et al. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women (“option B+”) in Malawi. *AIDS*. 2014;28:589–98.
100. Tweya H, Guga S, Hosseinipour M, Speight C, Ng’ambi W, Bokosi M et al. Understanding factors, outcomes and reasons for loss to follow-up among women in option B+ PMTCT programme in Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health*. 2014;19:1360–6.
101. Ekouevi D, Abrams EJ, Schlesinger M, Myer L, Phanuphak N, Carter RJ; MTCT-Plus Initiative. Maternal CD4+ cell count decline after interruption of antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *PLoS ONE*. 2012;7:e43750.
102. Watts DH, Brown ER, Maldonado Y, Herron C, Chipato T, Reddy L et al. HIV disease progression in the first year after delivery among African women followed in the HPTN 046 clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:299–306.
103. Pilotte JH. Maternal outcomes after highly active antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission in HIV-infected women in Brazil. *Antiretroviral Ther*. 2011;16:349–56.
104. Giuliano M, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P et al. Retention, transfer out and loss to follow-up 2 years after delivery in a cohort of HIV+ pregnant women in Malawi. *Int J STD AIDS*. 2015 (Epub ahead of print).
105. Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Basset J, Larson B, Van Rie A, Sanne I, Fox MP. Loss to follow-up before and after delivery among women testing HIV positive during pregnancy in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2013;18:451–60.
106. Ford N, Mofenson L, Shubert Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 2):S123–31.
107. O’Brien L, Shaffer N, Sangrujee N, Abimbolaa T. The incremental cost of switching from option B to option B+ for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Bull World Health Organ*. 2014;92:162–70.
108. Gopalappa CL, Stover J, Shaffer N, Mahy M. The costs and benefits of option B+ for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 1):S5–14.
109. Ishikawa N, Shimbo T, Miyano S, Sikazwe I, Mwangi A, Ghidinelli MN et al. Health outcomes and cost impact of the new WHO 2013 guidelines on prevention of mother-to-child transmission of HIV in Zambia. *PLoS One*. 2014;9:e90991.
110. Ngarina M, Tarimo EA, Naburi H, Kilewo C, Mwanyika-Sando M, Chalamilla G et al. Women’s preferences regarding infant or maternal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding and their views on option B+ in Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS ONE*. 2014;9:e85310.
111. Hsieh AC, Mburu G, Garner AB, Teltschik A, Ram M, Mallouris C et al. Community and service provider views to inform the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines: key findings and lessons learnt. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 2):S205–16.

112. Myer L, Phillips T, Manuelli V, McIntyre J, Bekker LG, Abrams EJ. Evolution of antiretroviral therapy services for HIV-infected pregnant women in Cape Town, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Feb 26 [Epub ahead of print]
113. Tenthani L, Haas AD, Tweya H et al. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women ("option B+") in Malawi. *AIDS*. 2014;28:589–98.
114. Price AJ, Kayange M, Zaba B, Chimbwandira FM, Jahn A, Chirwa Z et al. Uptake of prevention of mother-to-child-transmission using option B+ in northern rural Malawi: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect*. 2014;90:309–14.
115. Phillips T, McNairy M, Zerbe A, Myer L, Abrams EJ. Postpartum transfer of care among HIV-infected women initiating antiretroviral therapy during pregnancy. *JAIDS* 2015 July 28 [Epub ahead of print]
116. Woldeesenbet S, Jackson D, Lombard C, Dinh TH, Puren A, Sherman G. Missed opportunities along the prevention of mother-to-child transmission services cascade in South Africa: uptake, determinants, and attributable risk (the SAPMTCCTE). *PLoS One*. 2015;10:e0132425.
117. Global health estimates 2013: summary tables: DALYs, YLLs and YLDs by cause, age and sex by WHO regional group and World Bank income classification, 2000–2012 (provisional estimates). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en, accessed 25 August 2015).
118. Health for the world's adolescents: a second chance in the second decade. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/adolescent/seconddecade>, accessed 25 August 2015).
119. Auld AF, Agolory SG, Shirashi RW, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Mulenga M et al. Antiretroviral therapy enrolment characteristics and outcomes among HIV-infected adolescents and young adults compared with older adults – seven African countries, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1097–1103.
120. Lamb MR, Fayorsey R, Nuwagaba-Biribonwoha H, Viola V, Mutabazi V, Alwar T et al. High attrition before and after ART initiation among youth (15–24 years of age) enrolled in HIV care. *AIDS*. 2014;28:559–68.
121. Grimsrud A, Balkan S, Casas E, Lujan J, Van Cutsem G, Poulet E et al. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:e55–66.
122. Lost in transitions: current issues faced by adolescents living with HIV in Asia Pacific. Bangkok: Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS; 2013.
123. Mavhu W, Berwick J, Chirawu P, Makamba M, Copas A, Dirawo J et al. Enhancing psychosocial support for HIV positive adolescents in Harare, Zimbabwe. *PLoS One*. 2013;8:e70254.
124. Denison J, Banda H, Dennis A, Parker C, Nyambe N, Stalter RM et al. "The sky is the limit": adhering to antiretroviral therapy and HIV self-management from the perspectives of adolescents living with HIV and their adult caregivers. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19358.
125. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>, accessed 25 August 2015).
126. Danel C, Gabillard D, Le Carrou J, Anglaret X, Moh R, Eholie S et al. Early ART and IPT in HIV-infected African adults with high CD4 count (Temprano trial). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 115LB; <http://www.croconference.org/sessions/early-art-and-ipt-hiv-infected-african-adults-high-cd4-count-temprano-trial>, accessed 25 August 2015), and Collins S, unpublished data from TEMPRANO study).
127. Siegfried N, Davies MA, Penazzato M, Muhe LM, Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naïve children aged 2 to 5 years old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010309.
128. Anglemeyer A, Rutherford G, Horvath H, Vitória M, Doherty M. Universal antiretroviral therapy for asymptomatic adults and adolescents with HIV-1 infection and CD4+ T-cell counts < 500 cells/μl: a systematic review and meta-analysis. Unpublished.
129. The paediatric team of the leDEA Southern Africa, leDEA West Africa and COHERE collaborations. When to start antiretroviral therapy for children and adolescents? A causal modelling analysis from Africa and Europe. Unpublished 2015.
130. Picat MQ, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A et al. Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort- based modelling study. *PLoS Med*. 2013;10:e1001542.

131. Ferrand RA, Desai SR, Hopkins C, Elston CM, Copley SJ, Nathoo K et al. Chronic lung disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55:145–52.
132. Evans D, Menezes C, Mahomed K, Macdonald P, Untiedt S, Levin L et al. Treatment outcomes of HIV-infected adolescents attending public-sector HIV clinics across Gauteng and Mpumalanga, South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29:892–900.
133. Koeh E, Teasdale C, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN et al. Epidemiology and social characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS.* 2014;28:2729–38.
134. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J, Marx MA, Goma FM, Mulenga LB et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30:949–55.
135. Berheto TM, Haile DB, Mohammed S. Predictors of loss to follow-up in patients living with HIV/AIDS after initiation of antiretroviral therapy. *N Am J Med Sci.* 2014;6:453–9.
136. 1Bygrave H, Mtangirwa J, Ncube K, Ford N, Kranzer K, Munyaradzi D. Antiretroviral therapy outcomes among adolescents and youth in rural Zimbabwe. *PLoS One.* 2012;7:e52856.
137. Nachega J, Hislop M, Nguyen H, Dowdy D, Chaisson R, Regensberg L et al. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:65–71.
138. Kima SH, Gerver SM, Fidler C, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28:1945–56.
139. Hudelson C, Cluver L. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy among adolescents living with HIV/AIDS in low- and middle-income countries: a systematic review. *AIDS Care.* 2015;27:805–16.
140. The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;377:1580–7
141. Documenting the implementation of test and treat for children and adolescents less than 15 years: a rapid assessment. Kampala: Ministry of Health, Uganda; 2015.
142. Preliminary report of the community-led consultation for the WHO 2015 consolidated treatment guidelines update. Acceptability of early initiation of antiretroviral therapy and viral load monitoring: values and preferences of service users and providers.
143. Ngoksin E, Ninahazwe C, Bhila J, Musah L, Beryl CA, Watson K, Armstrong A. “Taking them forever and taking them on time”: the treatment and care needs of adolescents living with HIV. Unpublished, 2014.
144. Mark D, Andrade C, Armstrong A, Runciman T, Penazzato M, Hatane L et al. Availability of appropriate HIV treatment and care services for adolescents in sub-Saharan Africa: a situational analysis. Unpublished, 2014.
145. Bernays S, Paparini S, Rhodes T, Seeley J. Summary report to address PICO questions for young people living with HIV: findings from the ARROW and BREATHER qualitative research projects in Uganda, Zimbabwe, USA, UK and Ireland. On behalf of Breather and ARROW social science teams. May 2015.
146. Koller M, Patel K, Chi BH, Woos-Kaloustian K, Dicko F, Chokephaibulkit K et al. Immunodeficiency in children starting antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68:62–72.
147. Paediatric and adolescent antiretroviral treatment in Zambia: estimating the cost of universal access 2014– 2018. New York: Interagency Task Team on the Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children; 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/2015/01/paediatric-and-adolescent-antiretroviral-treatment-in-zambia-estimating-the-cost-of-universal-access-2014-2018>, accessed 25 August 2015).
148. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F; Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet.* 2004;364:1236–43.
149. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis.* 2008;197:398–404.

150. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22:97–105.
151. The gap report. Geneva: UNAIDS; 2014 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf, accessed 25 August 2015).
152. Raguenaud M, Isaakidis P, Zachariah R, Te V, Soeung S, Akao K et al. Excellent outcomes among HIV+ children on ART, but unacceptably high pre-ART mortality and losses to follow-up: a cohort study from Cambodia. *BMC Pediatrics*. 2009;9:54.
153. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:17383.
154. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. Geneva: UNAIDS; in press.
155. December 2013 addendum to the antiretroviral treatment guidelines for Uganda. Kampala: Ministry of Health, Uganda; 2013.
156. Wongsawat J, Puthanakit T, Kanjanavanit S, Hansudewechakul R, Ngampiyaskul C, Kerr SJ et al. CD4 cell count criteria to determine when to initiate antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:966–8.
157. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:933–41.
158. Schomaker M, Egger M, Ndirangu J, Phiri S, Moultrie H, Technau K et al. When to start antiretroviral therapy in children aged 2–5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa. *PLoS Med*. 2013;10:e1001555.
159. The paediatric team of the leDEA Southern Africa, leDEA West Africa and COHERE collaborations. When to start antiretroviral therapy for children and adolescents? A causal modelling analysis from Africa and Europe. Unpublished 2015.
160. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS*. 2011;25:345–55.
161. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*. 2012;26:1685–90.
162. Williams PL, Abzug MJ, Jacobson DL, Wang J, Van Dyke RB, Hazra R et al. Pubertal onset in children with perinatal HIV infection in the era of combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27:1959–70.
163. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Nahirya-Ntege P, Kekitiinwa A, Gibb DM et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015;29:609–18.
164. Picat MQ, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A et al. Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort- based modelling study. *PLoS Med*. 2013;10:e1001542.
165. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *J Infect Dis*. 2012;205:548–56.
166. Desmonde S, Dicko F, Koueta F, Eboua T, Balestre E, Amani-Bosse C et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in west-African HIV-infected children. *AIDS*. 2014;28:1645–55.
167. Patel K, Henan MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Dyke RB et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1751–60.
168. Kenny J, Cook A, Rapala A, Deanfield J, Gibb D, Klein N et al. Structural cardiovascular changes are reversible in HIV-infected children in Zambia and Uganda. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 23–26 February 2015, Seattle, WA, USA (Abstract 37).
169. Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M et al. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1336–9.

170. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564–73.
171. The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;377:1580–7.
172. Penazzato M, Nelson L, Ellis J, Essajee S, Nardone A, Baller A et al. Paediatric antiretroviral treatment (ART): health care worker perspectives contributing to the WHO 2013 consolidated guidelines development. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, 30 June–3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia (http://www.who.int/hiv/pub/posters/iasposter_paed_art/en, accessed 25 August 2015).
173. Koller M, Patel K, Chi BH, Woos-Kaloustian K, Dicko F, Chokephaibulkit K et al. Immunodeficiency in children starting antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68:62–72.
174. Paediatric and adolescent antiretroviral treatment in Zambia: estimating the cost of universal access 2014–2018. New York: Interagency Task Team on the Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children; 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/2015/01/paediatric-and-adolescent-antiretroviral-treatment-in-zambia-estimating-the-cost-of-universal-access-2014-2018>, accessed 25 August 2015).
175. Barker PM, Mate K. Eliminating mother-to-child HIV transmission will require major improvements in maternal and child health services. *Health Aff.* 2012;31:1489–97.
176. ARROW Trial team, Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K, Mugenyi P, Nahirya-Ntege P, Bakeera-Kitaka S et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet.* 2013;381:1391–403.
177. Baeten J, Heffron R, Kidoguchi L, Celum C. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015.
178. 1Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:820–9.
179. Martin M, Mock P, Curlin M, Vanichseni S. Preliminary follow-up of injecting drug users receiving preexposure prophylaxis. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015.
180. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367:399–410.
181. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:2083–90.
182. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363:2587–99.
183. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372:509–18.
184. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2:e27.
185. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012;367:423–34.
186. 1Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012;367:411–22.
187. McCormack S, Dunn D. Pragmatic open-label randomised trial of preexposure prophylaxis: the PROUD Study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015.
188. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64:79–86.

189. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidance_prep/en, accessed 25 August 2015).
190. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>, accessed 25 August 2015).
191. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH et al. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society – USA Panel. *JAMA*. 2014;312:390–409.
192. Fonner G, Grant R, Baggaley R. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis of effectiveness, safety, and sexual and reproductive health outcomes. Unpublished.
193. Hoagland B, Veloso VG, De Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Martinez Fernandes N et al. PrEP uptake and associated factors among MSM and TGW in the PrEP Brasil demonstration project. IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19–22 July 2015.
194. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study – Thailand, 2005–2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59:716–24.
195. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2014;28:851–9.
196. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011;6:e23688.
197. van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS*. 2013;27:2943–51.
198. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013;8:e81997.
199. Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EE, Chen PL, MacQueen KM. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis*. 2008;35:1002–8.
200. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassall A, Hankins C. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med*. 2013;10:e1001401.
201. Hoagland B, Veloso VG, De Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Martinez Fernandes N et al. PrEP uptake and associated factors among MSM and TGW in the PrEP Brasil demonstration project. IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19–22 July 2015.
202. Untangling the web of antiretroviral price reductions. 17th ed. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2014.
203. Bekker LG, Grant R, Hughes J, Roux S. HPTN 067/ADAPT Cape Town: a comparison of daily and nondaily PrEP dosing in African women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015.
204. Henderson FL, Taylor AW, Chirwa LI, Williams TS, Borkowf CB, Kasonde M et al. Characteristics and oral PrEP adherence in the TDF2 open-label extension in Botswana. IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19–22 July 2015.
205. Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Franks J, Hughes J, Ou SS et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) dosing for HIV prevention in men who have sex with men and transgender women in New York city. IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19–22 July 2015.
206. Holtz TH, Chitwarakorn A, Curlin ME, Hughes J, Amico KR, Hendrix C et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and non-daily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok, Thailand. IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19–22 July 2015.
207. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E, Anderson P, Doblecki-Lewis S, Bacon O et al. Adherence, sexual behavior and HIV/STI incidence among men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) in the US PrEP demonstration (Demo) project. IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19–22 July 2015.
208. Hosek S, Rudy B, Landovitz R, Kapogiannis B, Siberry G, Liu N et al. An HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) demonstration project and safety study for young men who have sex with men in the United States (ATN 110). IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19–22 July 2015.

209. Machtinger EL, Cuca YP, Khanna N, Rose CD, Kimberg LS. From treatment to healing: the promise of trauma-informed primary care. *Womens Health Issues*. 2015;25:193–7.
210. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, Sykes C, White N, Malone S et al. Predicting effective Truvada® PrEP dosing strategies with a novel PK-PD model incorporating tissue active metabolites and endogenous nucleotides (EN). R4P, Cape Town, South Africa, 28–31 October 2014.
211. Ford N, Mayer KH, World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development G. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl. 3):S161–4.
212. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, Nelson K, Thio CL. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence. *Clin Infect Dis*. 2015;60:275–9.
213. Surveillance of antiretroviral drug toxicity within antiretroviral treatment programmes. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/arv_toxicity/technical-brief-surveillance/en, accessed 25 August 2015).
214. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>, accessed 25 August 2015).
215. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>, accessed 25 August 2015).



ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ДЕКЛАРАЦИЯ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ, ГРУППА ПО РАЗРАБОТКЕ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ, ИЮНЬ 2015 Г.

Ключевые термины и понятия

Декларация конфликта интересов (КИ)

- Нет - ни в декларации конфликта интересов, ни на момент начала совещания Группы по разработке клинических руководств в июне 2015 г. заявлений о каком-либо конфликте интересов не имелось
- 0 - отсутствие заявления о конфликте интересов
- 1 - имеется заявление о конфликте интересов, которое было публично опубликовано

Пути разрешения конфликта интересов

- Условное участие: дальнейшее участие эксперта в совещании в сочетании с публичным раскрытием конфликта интересов в начале совещания, в отчете совещания и в соответствующих публикациях или документах.
- Частичное исключение: ограниченное участие в работе совещания: (а) исключение эксперта из той части совещания или работы участников совещания, к которой относится конфликт интересов, и/или исключение эксперта из участия в процессе принятия решений. Информация о конфликте интересов эксперта публично доводится до сведения других участников совещания, а также отражается в отчете совещания и в соответствующих публикациях или документах. Исполнение решений о частичном исключении экспертов тщательно контролировалось в ходе совещания.
- Полное исключение: эксперт был полностью исключен из участия в совещании.

Вопросы PICO

A1.1 Наносит ли назначение АРВТ ВИЧ-инфицированным взрослым, подросткам и детям при уровне CD4 более 500 клеток/мм³ больший вред здоровью по сравнению с началом АРВТ при уровне CD4 менее 500 клеток/мм³?

A1.3 Следует ли ВИЧ-инфицированным беременным и кормящим женщинам, начавшим использовать комбинацию из трех АРВ-препаратов, продолжать АРВТ на протяжении всей жизни независимо от соответствия критериям назначения АРВТ?

E1.1 Следует ли в рамках комплексной профилактики предлагать людям, подвергающимся повышенному риску инфицирования ВИЧ, использовать пероральные тенофовир-содержащие АРВ-препараты в качестве дополнительного профилактического средства?

	Финансовый значительный КИ	Нефинансовый значительный КИ
Вопросы PICO A1.1, A1.3 и E1.1	2	3
Другие вопросы PICO в ускоренном неполном издании руководства 2015 г.	11	1

ФИО, учреждение	Регион ВОЗ	Страна	Декларация конфликта интересов (КИ)				Конфликт интересов и пути его разрешения								
			Работа в качестве сотрудника и/или консультанта	Поддержка научных исследований	Инвестиционные интересы	Интеллектуальная собственность	Публичные заявления и позиции	Дополнительная информация	Табличные модели	Другие вопросы РСО (релевантные для общего обывателя руководителя)					
Elaine Abrams (САР Колумбийский университет (сопредседатель))	AMR	США	Работа в качестве консультанта	Поддержка научных исследований	Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги	Коммерческие интересы бизнеса	Патенты, товарные знаки или авторские права	Собственные ноу-хау, касающиеся веществ, технологий или процесса	Мнение или свидетельство эксперта относительно коммерческого субъекта или коммерческой организации	Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания	0	РСО А1, А1.3 и Е1 (релевантные для данного руководителя)	Другие вопросы РСО (релевантные для общего обывателя руководителя)		
			Работа в качестве сотрудника	Неденежная поддержка	0	1	0	0	0	0	0	0	Финансовый незначительный Нефинансовый значительный		
Serge Etolie University Felix Houphouët-Boigny (сопредседатель)	AFR	Кот-д'Ивуар	Участие в работе консультативного совета GSK/VIIV Healthcare 4500 долл. США	Главный исследователь исследования, посвященного реализации научных достижений; Мерк пожертвовал АРВ-препараты	0	0	0	0	0	0	0	0	Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по ответствующим вопросам РСО (А1.1 и А1.3)		
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Нефинансовый значительный		
Renaud Besquet INSERM Bordeaux University	EUR	Франция	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Этот эксперт был частично исключен из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам РСО; он также не выполнял функций председателя тех заседаний, где обсуждалась проблема, когда нужно начинать АРВТ (А1.1 и А1.3)		
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Нет	
Alexandra Calmy Большая при Женевском университете	EUR	Швейцария	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Финансовый значительный	
			0	Грант на поездку, научно-исследовательские гранты (свободные), поддержка, оказанная коллегами или коллежками Abbvie, Janssen, Cilag, Gilead, Boehringer Ingelheim, MSD, BMS, ViiV Healthcare, 10 000 шв. фр. каждый	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам РСО

ФИО, учреждение	Регион ВОЗ	Страна	Декларация конфликта интересов (КИ)				Конфликт интересов и пути его разрешения						
			Работа в качестве сотрудника и/или консультанта	Поддержка научных исследований	Ивестические интересы	Интеллектуальная собственность	Публичные заявления и позиции	Дополнительная информация	Табачные изделия	Конфликт интересов и пути его разрешения			
Pedro Cahn Fundación Hespered	AMR	Аргентина	0	1	0	0	0	0	0	0	Омандовый значительный		
			0	Научно-исследовательские гранты от Abbvie, Merck и ViiV Healthcare. Принимал участие в работе консультативных советов Merck, ViiV Healthcare и Abbvie	0	0	0	0	0	0	Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO	Омандовый значительный	
Sergio Garmona NHLS	AFR	Южная Африка	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Омандовый значительный	
			0	Научно-исследовательские гранты для научно-исследовательского подразделения (несколько раз) Технической консультативной совет, SOP 2014, Abbott, 1000 долл. США Выступающий на совещаниях, IAS 2014, Abbott, только покрытие дорожных расходов	0	0	0	0	0	0	0	0	Устное участие с публичным раскрытием интересов эксперта Участие в ограниченных вопросах инсигт-удильной и поддержки исследований
Mohammed Chakroun Клиническая больница и университет Монпелье	EMR	Тунис	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Нет	
Nikoloz Chkhartshvili Научно-исследовательский центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии	EUR	Грузия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Нет	
Martin Choo Азиатско-тихоокеанский центр людей, живущих с ВИЧ	SEAR	Малайзия	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Омандовый незначительный Нефинансовый незначительный
David Cooper Kirby Institute	WPR	Австралия	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	Омандовый значительный Нефинансовый значительный

ФИО, учреждение	Регион ВОЗ	Страна	Декларация конфликта интересов (КИ)							Конфликт интересов и пути его разрешения			
			Работа в качестве сотрудника/или консультанта	Поддержка научных исследований	Инвестиционные интересы	Интеллектуальная собственность	Публичные заявления и позиции	Дополнительная информация	Табачные изделия				
Mark Cotton Степенбоский университет	AFR	Южная Африка	0	1	0	0	0	0	0	0	0	Частичное исполнение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам РКО (АЛТ и АЛЗ)	
Aleny Couto Министерство здравоохранения, Мозамбик	AFR	Мозамбик	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Финансовый значительный	
Wondwossen Amogne Degu Медицинский факультет Аддис-Абесского университета	AFR	Эфиопия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Условное участие с публичным раскрытием интересов эксперта Участие ограничивалось вопросами и институциональной поддержке исследований	
Charles Flexner Университет Джона Хопкинса	AMR	США	0	1	0	0	0	0	0	0	0	Финансовый значительный	Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам РКО

ФИО, учреждение	Регион ВОЗ	Страна	Декларация конфликта интересов (КИ)						Конфликт интересов и пути его разрешения					
			Работа в качестве сотрудника и/или консультанта	Поддержка научных исследований	Инвестиционные интересы	Интеллектуальная собственность	Публичные заявления и позиции	Дополнительная информация	Табачные изделия	Конфликт интересов и пути его разрешения				
Andreas Jahn ITECH	AFR	Малави	0	0	0	0	0	0	0	0	Нет			
Quaraiasha Abdool Karim CAPRISA	AFR	Южная Африка	0	0	0	1	Патент на использование генофора для предотвращения заражения ВИЧ-2	0	0	1	Главный исследователь в исследованиях CAPRISA 004, CAPRISA и HPTN077	0	Финансовый незначительный Нефинансовый значительный	
Nagalingam Kuparasanu Медицинский центр YRG CARE VHS, Ченнаи, Индия	SEAR	Индия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Нет	Частичное исключение из процесса принятия решений оlt голосования несоответствующим вопросам PICO	
Katje Lacombe Сорбонский университет и INSERM AP-HP	EUR	Франция	0	1	1	1	Член консультативного совета, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen, USD 10 000	1	Член консультативного совета, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen, USD 10 000	0	0	0	Финансовый значительный КИ	Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO
Louise Maturu AFRICADZANDIRI	AFR	Зимбабве	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Нет	
Dorothy Mbori-Ngacha ЮНИСЕФ	AFR	Южная Африка	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Нет	
London Meyer Кейптаунский университет	AFR	Южная Африка	0	0	0	1	Alere Health Care, 20 000 долл. США на приобретение оборудования	0	0	0	0	0	Финансовый значительный	

ФИО, учреждение	Регион ВОЗ	Страна	Декларация конфликта интересов (КИ)		Интеллектуальная собственность	Публичные должности и позиции	Дополнительная информация	Табличные изделия	Конфликт интересов и пути его разрешения
			Работа в качестве сотрудника и/или консультанта	Поддержка научных исследований					
Elliot Razies Центры по контролю и профилактике заболеваний США	AMR	США	0	0	0	0	0	0	Нет
George Siberry Национальные институты здравоохранения США	AMR	США	0	0	0	0	0	0	Финансовый незначительный
Annette Sohn TREAT/ASA – amfAR	SEAR	Таиланд	0	1	0	0	0	0	Финансовый значительный Уполномоченный раскрываем конфликт интересов эксперта Участие ограничивалось вопросами институциональной поддержки исследований
Bukidi Sylvre Визуальную ИТК Западной Африка	AFR	Кот-д'Ивуар	0	0	0	0	0	0	Нет
Denis Tindyebwa АНЕССА	AFR	Уганда	0	0	0	0	0	0	Нет
Francois Venter Wits RH	AMR	Южная Африка	0	1	0	0	0	0	Финансовый значительный и нефинансовый значительный
Heather Watts Управление Глобального координатора по СПИДу, Государственный департамент США	AMR	США	0	0	0	0	0	0	Нет

**Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро**

UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00
Факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: contact@euro.who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int



9 789289 051415 >