



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО



**СВОДНОЕ РУКОВОДСТВО ПО
ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

РЕКОМЕНДАЦИИ С ПОЗИЦИЙ
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ
2016



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

СВОДНОЕ РУКОВОДСТВО ПО
ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ С ПОЗИЦИЙ ОБЩЕСТВЕННОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ
2016

Настоящее Руководство содержит информацию, которая ранее была опубликована в двух следующих документах:

«Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции: ускоренное издание». Опубликовано в сентябре 2015 года.

«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: новые сведения». Аналитическая записка. Опубликовано в ноябре 2015 года; распространено в декабре 2015 года.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения». 2-е издание.

1.HIV Infections – drug therapy. 2.HIV Infections – prevention and control. 3.Anti-Retroviral Agents – therapeutic use. 4.Guideline. 1.World Health Organization.

ISBN 978 92 890 5214 6

© **Всемирная организация здравоохранения, 2016 год**

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения представлены на сайте ВОЗ (www.who.int) или могут быть приобретены через издательство WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (Всемирная организация здравоохранения, Швейцария, Женева, 27, авеню Аппиа 20, 1211) (телефон: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: bookorders@who.int).

Запросы на перепечатку или перевод публикаций ВОЗ для продажи или некоммерческого распространения следует направлять в издательство WHO Press через сайт ВОЗ (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

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 либо 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.

Графический дизайн: компания L'IV Com Sàrl, Вийяр-су-Йен, Швейцария.
Отпечатано во Франции.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В рамках данного обновленного сводного руководства по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции ВОЗ впервые рекомендует предоставлять антиретровирусную терапию (АРТ) всем лицам, живущим с ВИЧ. Это еще один шаг к общедоступному лечению ВИЧ-инфекции и устранению такой угрозы СПИД для общественного здоровья. Кроме того, настоящее руководство содержит организационные рекомендации по охвату лечением ВИЧ-инфекции 37 миллионов живущих с ВИЧ. Ключевые рекомендации призваны повысить качество лечения ВИЧ-инфекции и приблизить всеобщий охват медицинской помощью на основе комплексных услуг в местных сообществах и с учетом особенностей местных сообществ, а также распределения ответственности за эффективную реализацию программ.

Рекомендация ВОЗ «лечить всех» устраняет все ограничения по пригодности для АРТ людей, живущих с ВИЧ; сегодня для лечения подходят всех группы независимо от возраста, в том числе беременные женщины и дети. Одну и ту же комбинированную таблетку для приема один раз в день сейчас рекомендуют всем взрослым, живущим с ВИЧ, в том числе пациентам с туберкулезом, гепатитом и другими сопутствующими инфекционными заболеваниями. Это руководство претендует на большую общественную значимость, хотя приведенные в нем рекомендации просты и имеют твердую доказательную базу. В руководстве учтены новейшие выводы из клинических исследований о том, что ранняя АРТ позволяет сохранить жизнь и улучшить самочувствие живущих с ВИЧ, а также снижает риск передачи вируса половым партнерам и партнерам по приему наркотиков. Другим преимуществом раннего лечения является упрощение требований к реализации программ.

Дополнительные рекомендации в руководстве касаются того, чтобы программы оказания услуг были приближены к месту жительства пациентов; о результатах тестирования извещали немедленно; лечение ВИЧ-инфекции было теснее связано со антенатальными, противотуберкулезными и противонаркотическими и другими мероприятиями; различных медицинских работников шире привлекали к лечению и последующему обслуживанию.

Если ставить задачу всеобщего охвата медицинской помощью, необходимо обеспечить доступность, в том числе долгосрочную, АРТ и более широкого спектра услуг при ВИЧ-инфекции для самых нуждающихся. Ключевые элементы действенного ответа — это интеграция важнейших услуг при ВИЧ-инфекции в национальные медицинские программы, развитие инновационного партнерства общественности и частных лиц в целях повышения доступности антиретровирусных препаратов и укрепление системы здравоохранения и местных сообществ для оказания комплексных и качественных услуг.

ВОЗ подготовила данное руководство по просьбе ряда стран. Следовало учесть последние научные достижения и предусмотреть оказание равных услуг на постоянной основе всем группам населения во всех странах мира. По моему мнению, данное концептуальное руководство в целом соответствует этим требованиям.

В новом руководстве приведены вмешательства с доказательной базой, повышающие результативность и экономичность лечения, с тем чтобы достичь большего при имеющихся ресурсах. В то же время осуществление данных рекомендаций потребует от стран дополнительных вложений и разделения ответственности. Полномасштабное внедрение данных рекомендаций позволит резко сократить число новых случаев инфицирования и снизить число смертей, связанных с ВИЧ, в будущем. Количество людей, которым подходит АРТ, во всем мире возрастает с 28 миллионов до всех 37 миллионов живущих с ВИЧ во всем мире.

Расширение доступности лечения — основа новых целей лечения, намеченных на 2020 год, что позволит к 2030 году нейтрализовать эпидемию СПИДа как угрозу общественному здоровью. Цели 90-90-90 подразумевают следующее: 90% живущих с ВИЧ знают о своем ВИЧ-положительном статусе; 90% знающих о своем ВИЧ-положительном статусе получают АРТ; и 90% получающих АРТ имеют подавленную вирусную нагрузку.

Я убеждена в том, что борьба с ВИЧ-инфекцией в будущем пойдет тем же путем, как и в недавнем прошлом, то есть будет состоять в постоянном стремлении к новым горизонтам на основе уже достигнутого.

Благодаря этому удастся окончательно остановить распространение эпидемии ВИЧ-инфекции. Я настоятельно рекомендую странам и их партнерам по развитию воспользоваться этой уникальной возможностью.



M Chan

Доктор Маргарет Чан
Генеральный директор
Всемирной организации
здравоохранения

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|------|
| ПРЕДИСЛОВИЕ | iii |
| СОКРАЩЕНИЯ И АКРОНИМЫ | viii |
| ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ТЕРМИНОВ | xii |
| ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ | xvi |
| РЕЗЮМЕ | xxi |
| КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ | xxiv |
| 1. ВВЕДЕНИЕ | 1 |
| 1.1 Контекст | 2 |
| 1.2 Цели | 3 |
| 1.3 Целевая аудитория | 3 |
| 1.4 Руководящие принципы | 3 |
| 1.5 Методы создания руководства | 4 |
| 1.6 Структура руководства | 12 |
| 2. КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ | 17 |
| 2.1 Введение | 18 |
| 2.2 Повторное тестирование перед началом лечения | 19 |
| 2.3 Службы предварительного и последующего тестирования | 20 |
| 2.4 Принципы и подходы к предоставлению услуг | 24 |
| 2.5 Диагностика ВИЧ-инфекции у детей и младенцев | 28 |
| 2.6 Другие приоритетные группы населения | 42 |
| 2.7 Диагностика | 45 |
| 3. КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ | 51 |
| 3.1 Пероральная доконтактная профилактика для предотвращения заражения ВИЧ | 52 |
| 3.2 Постконтактная профилактика | 61 |
| 3.3 Комбинированная профилактика ВИЧ | 64 |
| 4. КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ | 71 |
| 4.1 Подготовка ВИЧ-инфицированных людей к АРТ | 72 |
| 4.2 Чего следует ожидать в первые месяцы АРТ | 74 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.3 | Когда начинать АРТ | 74 |
| 4.4 | С какой схемы начинать: АРТ первого ряда | 97 |
| 4.5 | Мониторинг ответа на АРТ и установление неэффективности лечения | 127 |
| 4.6 | Мониторинг и замена препаратов в связи с токсическим действием АРВ-препаратов | 136 |
| 4.7 | Важнейшие взаимодействия АРВ-препаратов | 147 |
| 4.8 | На какую схему АРТ переходить (АРТ второго и третьего ряда) | 150 |
| 5. | КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ВЕДЕНИЕ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СОПУТСТВУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ | 191 |
| 5.1 | Введение | 192 |
| 5.2 | Профилактика, скрининг и ведение наиболее распространенных коинфекций | 192 |
| 5.3 | Профилактика, скрининг и ведение других сопутствующих заболеваний у людей, живущих с ВИЧ, и оказание им долгосрочной помощи. | 215 |
| 6. | ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ УСЛУГ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ | 237 |
| 6.1 | Введение | 238 |
| 6.2 | Дифференцированная медицинская помощь | 239 |
| 6.3 | Модели предоставления АРВ-препаратов на уровне сообщества. | 242 |
| 6.4 | Преемственность между тестированием на ВИЧ и включение в систему лечения и помощи. | 243 |
| 6.5 | Удержание пациента в системе лечения и помощи | 251 |
| 6.6 | Приверженность лечению | 255 |
| 6.7 | Частота визитов в клинику и получения лекарственных препаратов. | 259 |
| 6.8 | Перераспределение и делегирование обязанностей | 262 |
| 6.9 | Децентрализация | 266 |
| 6.10 | Интеграция и взаимодействие служб. | 268 |
| 6.11 | Предоставление подростка медицинской помощи по поводу ВИЧ-инфекции | 274 |
| 6.12 | Улучшение качества оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции | 279 |
| 6.13 | Системы управления закупками и поставками медицинской продукции для лечения ВИЧ | 283 |
| 6.14 | Лабораторные и диагностические службы | 294 |
| 7. | МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА | 311 |
| 7.1 | Введение | 312 |
| 7.2 | Выбор параметров | 312 |
| 7.3 | Сбор и разбивка данных | 318 |
| 7.4 | Анализ и укрепление систем мониторинга и оценки | 318 |
| 7.5 | Оценка, в том числе воздействия и эффективности программ | 321 |
| 7.6 | Другие ключевые аспекты мониторинга | 321 |

| | |
|---|-----|
| 8. ПУБЛИКАЦИЯ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕКОМЕНДАЦИЙ | 325 |
| 8.1 Публикация | 326 |
| 8.2 Распространение и реализация | 326 |
| 8.3 Полезные инструменты для планирования | 328 |
| 8.4 Оценка | 329 |

ПРИЛОЖЕНИЯ

| | |
|-------------------------|-----|
| Приложение 1 | 332 |
| Приложение 2 | 344 |
| Приложение 3 | 356 |
| Приложение 4 | 364 |
| Приложение 5 | 370 |
| Приложение 6 | 378 |
| Приложение 7 | 379 |
| Приложение 8 | 380 |
| Приложение 9 | 382 |
| Приложение 10 | 386 |
| Приложение 11 | 388 |
| Приложение 12 | 396 |
| Приложение 13 | 397 |
| Приложение 14 | 412 |
| Приложение 15 | 413 |
| Приложение 16 | 414 |
| Приложение 17 | 416 |
| Приложение 18 | 422 |

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Онлайн-приложение А: Система решений, основанных на доказательствах

В этом приложении обобщены доказательства и сведения, лежащие в основе рекомендаций, а также процесс подготовки данных рекомендаций.

Онлайн-приложение В: База доказательств пользы и ущерба

В данном приложении обобщены все систематические обзоры.

Онлайн-приложение С: База доказательств приемлемости и исполнимости

В данном приложении обобщены синтез качественных доказательств, сбор первичных данных, оценка выполнимости и моделирование.

СОКРАЩЕНИЯ И АКРОНИМЫ

| | |
|---------|--|
| ЗТС | Ламивудин |
| /r | Низкая доза ритонавира |
| ABC | Абакавир |
| ACR | Альбумин-креатининовое соотношение |
| AEM | Модель эпидемии СПИДа |
| AIM | Модель влияния СПИДа |
| AIS | Опрос по индикаторам СПИДа |
| ATV | Атазанавир |
| AUC | Площадь под кривой |
| AZT | Азидотимидин (известен также как зидовудин) |
| CDC | Центры контроля и профилактики заболеваний в США |
| CDC США | Центры контроля и профилактики заболеваний в США |
| CrAg | Антиген криптококка |
| CTX | Котримоксазол |
| D:A:D | Сбор данных о нежелательных явлениях на фоне применения анти-ВИЧ препаратов (исследование) |
| d4T | Ставудин |
| DAA | Антиретровирусные препараты прямого действия |
| DBS | Сухой мазок крови (вид образца) |
| DHS | Опрос о демографических показателях и состоянии здоровья |
| DRV | Дарунавир |
| DTG | Долутегравир |
| EFV | Эфавиренз |
| ELISA | Твердофазный иммуноферментный анализ |
| ETV | Этравирин |
| EWI | Ранний предупреждающий индикатор |
| FDA США | Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США |
| FTC | Эмтрицитабин |
| GIPA | Повышение вовлеченности лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом |
| GPRS | Общий сервис пакетной радиопередачи |
| GRADE | Категории рекомендаций, оценки, разработки и изучения |
| GSM | Глобальная система мобильных коммуникаций |
| HA | Счета на медицинские услуги |
| HBeAg | Антиген Е вируса гепатита В |
| HbSAg | Поверхностный антиген вируса гепатита В |
| HLA | Человеческий лейкоцитарный антиген |

| | |
|----------|--|
| HTS | Услуги тестирования на ВИЧ |
| IATT | Межведомственная рабочая группа |
| IBBS | Комплексный биологический и поведенческий надзор |
| INSTI | Ингибиторы переноса цепей интегразой (известны также как ингибиторы интегразы) |
| IPT | Профилактическая терапия изониазидом |
| IRIS | Воспалительный синдром иммунного восстановления |
| IVD | Диагностика <i>in vitro</i> |
| LAM | Липоарабиноманнан |
| LF | Иммунохроматографический анализ мочи (тест бокового сдвига) (тест на туберкулез) |
| LPV | Лопинавир |
| mHealth | Мобильное приложение «Здоровье» |
| mhGAP | Программа ВОЗ по улучшению обслуживания лиц с психическими и неврологическими расстройствами, а также с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ |
| MICS | Опрос по нескольким кластерам индикаторов |
| MIPA | Значимое привлечение лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом |
| MNCH | Здоровье матерей, новорожденных и детей |
| MQAS | Модель системы ВОЗ по обеспечению качества материально-технического обеспечения |
| MSF | «Врачи без границ» |
| NASA | Национальная система оценки затрат на СПИД |
| NVP | Невирапин |
| PCP | Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> |
| PEN | Набор основных вмешательств в связи с НЗЗ |
| PICO | Популяция, вмешательство, сравнение, исход (population, intervention, comparator, outcome) |
| PITC | Тестирование и консультирование по инициативе поставщика медицинских услуг |
| PPD-тест | Кожная туберкулиновая проба |
| QA | Обеспечение качества |
| QI | Улучшение качества |
| RAL | Ралтегравир |
| RTV | Ритонавир |
| SARA | Оценка доступности и готовности служб |
| sdNVP | Однократная доза невирапина |
| SMS | Служба коротких сообщений |
| SPA | Оценка оказания услуг |
| TAF | Тенофовир алафенамид |
| TDF | Тенофовир дизопроксил фумарат |
| UNAIDS | Программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу |
| UNODC | Служба Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступлениям |
| XTC | ЗТС или FTC |

| | |
|--------|--|
| Аг/Ат | Антиген-антитело |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АРВ | Антиретровирусный препарат |
| АРТ | Антиретровирусная терапия |
| ВГВ | Вирус гепатита В |
| ВГС | Вирус гепатита С |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВИЧ-ЛУ | Лекарственная устойчивость ВИЧ |
| ВИЧ-СТ | Самостоятельное тестирование на ВИЧ |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВПГ | Вирус простого герпеса |
| ВПЧ | Вирус папилломы человека |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДКП | Доконтактная профилактика |
| ДЛЛУ | Долечebная лекарственная устойчивость ВИЧ |
| ДММО | Добровольное медицинское мужское обрезание |
| ДМПА | Депо-форма медроксипрогестерона ацетата |
| ЗППП | Заболевания, передающиеся половым путем |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИП | Ингибитор протеазы |
| ИФА | Иммуноферментный анализ |
| ЛА | Латекс-агглютинация |
| ЛГБТИ | Лесбиянки, геи, бисексуалы, трансвеститы и интерсексуалы |
| МАНК | Метод амплификации нуклеиновых кислот |
| МАНК | Метод амплификации нуклеиновых кислот |
| МиО | Мониторинг и оценка |
| МЛУ-ТБ | Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью |
| МСМ | Мужчины, имеющие секс с мужчинами |
| НЗЗ | Незаразное заболевание |
| НИОТ | Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы |
| ННИОТ | Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы |
| ОЗТ | Опиоидная заместительная терапия |
| ОИ | Оппортунистическая инфекция |
| ОТ | Обратная транскриптаза |
| ПКП | Постконтактная профилактика |
| ПЛР | Приобретенная лекарственная резистентность (к анти-ВИЧ препаратам) |
| ППМР | Предотвращение передачи от матери ребенку |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция |
| РГЧ | Реакция гиперчувствительности |
| РДД | Раннее установление диагноза у детей |
| РКИ | Рандомизированное контролируемое исследование |

| | |
|-----------|--|
| рСКФ | Расчетная скорость клубочковой фильтрации |
| СПИД | Синдром приобретенного иммунодефицита |
| СРЗ | Сексуальное и репродуктивное здоровье |
| ССЗ | Сердечно-сосудистые заболевания |
| ССЗ | Сердечно-сосудистые заболевания |
| ТБ | Туберкулез |
| ТБИ | Тяжелая бактериальная инфекция |
| ТЛЧ | Тест на лекарственную чувствительность |
| УЧ р24 Ag | Ультрачувствительный антиген р24 |
| ФК/ФД | Фармакокинетика/фармакодинамика |
| ФКД | Фиксированная комбинация доз |
| ХОБЛ | Хроническая обструктивная болезнь легких |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ШЛУ-ТБ | Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью |
| ЭТ | Экспресс-тест |

Антиретровирусные препараты (АРВ)

| | |
|-------|------------------------------|
| ЗТС | Ламивудин |
| АВС | Абакавир |
| АТV | Атазанавир |
| АЗТ | Зидовудин |
| СОВl | Кобицистат |
| d4Т | Ставудин |
| ddI | Диданозин |
| DRV | Дарунавир |
| DTG | Долутегравир |
| EFV | Эфавиренз |
| ETV | Этравирин |
| EVG | Элвитегравир |
| FTC | Эмтрицитабин |
| FPV | Фосампренавир |
| IDV | Индинавир |
| LPV/r | Лопинавир/ритонавир |
| NVP | Невирапин |
| RAL | Ралтегравир |
| RIL | Рилпивирин |
| RTV | Ритонавир |
| SQV | Саквинавир |
| TAF | Тенофовир алафенамид фумарат |
| TPV | Типранавир |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ТЕРМИНОВ

Общие термины

ВИЧ — это вирус иммунодефицита человека. Существует два типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

ВИЧ-1 является причиной подавляющего большинства случаев ВИЧ-инфекции во всем мире.

Острая инфекция — это период от момента заражения ВИЧ до момента выявления антител против ВИЧ при серологическом исследовании.

Возрастные группы и другие специфические группы населения

В целях выработки рекомендаций для конкретных возрастных групп в данном руководстве использованы следующие определения для взрослых, подростков, детей и младенцев. В разных странах определения могут различаться с учетом национальных законодательств.

- **Взрослый** — человек старше 19 лет.
- **Подросток** — от 10 до 19 лет включительно.
- **Ребенок** — с 1 года, но младше 10 лет.
- **Младенец** — младше 1 года.

Ключевые группы населения — группы с высоким риском и непропорционально высокой ВИЧ-нагрузкой в любых эпидемиологических условиях. Часто имеют правовые и социальные проблемы, повышающие уязвимость к ВИЧ-инфекции, в том числе барьеры, мешающие профилактике заражения и лечению ВИЧ, а также доступности других социальных и медицинских услуг. К ключевым группам относятся: 1) мужчины, имеющие секс с мужчинами; 2) потребители инъекционных наркотиков; 3) лица, находящиеся в тюрьмах и изоляторах временного содержания; 4) секс-работники и 5) трансгендеры.

Уязвимые группы населения — это группы людей, уязвимых к ВИЧ-инфекции в определенных ситуациях или условиях, например подростки (особенно девочки-подростки в субсахарской Африке), сироты, инвалиды, мигранты и работники, переезжающие с места на место. У них также могут быть социальные и юридические барьеры, мешающие профилактике и лечению ВИЧ-инфекции. Эти группы в разных странах и в разных эпидемиологических условиях в различной степени поражены ВИЧ-инфекцией; они могут включать в себя ключевые группы. Каждая страна должна определить конкретные группы с повышенной уязвимостью, имеющие ключевое значение для эпидемического процесса и ответных мероприятий на соответствующей территории, с учетом эпидемиологического и социального контекста.

Существенный риск ВИЧ-инфекции условно определяется как заболеваемость ВИЧ более 3 на 100 человеко-лет при отсутствии доконтактной профилактики (ДКП). Индивидуальный риск внутри групп с существенным риском ВИЧ-инфекции варьирует в зависимости от индивидуального поведения и характеристик половых партнеров. Лица с существенным риском ВИЧ-инфекции есть в большинстве стран, к ним относятся некоторые (но не все) представители ключевых и уязвимых групп населения и некоторые лица, не входящие в эти группы.

Серодискордантные пары — пары, в которых один партнер живет с ВИЧ, а другой ВИЧ-отрицательный. Парой считают двух людей, находящихся на данный момент в половых отношениях; каждого из этих людей называют партнером в этих отношениях. Понимание «отношений» индивидуально и зависит от различных культурных и социальных факторов.

Антиретровирусная терапия

АРВ (антиретровирусные) препараты — это лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции.

АРТ (антиретровирусная терапия) подразумевает использование комбинации трех и более АРВ-препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. АРТ предполагает пожизненное лечение. Синонимы — комбинированная АРТ и высокоактивная АРТ.

Использование АРВ-препаратов для профилактики ВИЧ-инфекции подразумевает положительный эффект профилактики ВИЧ-инфекции при помощи АРВ-препаратов, включая применение АРВ-препаратов для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (ППМР), уменьшения риска передачи ВИЧ серодискордантным сексуальным партнерам и для предотвращения заражения ВИЧ при контакте с инфекцией (постконтактная профилактика (ПКП) и ДКП)).

Вирусологическая супрессия подразумевает снижение вирусной нагрузки ниже порога выявления при вирусологических анализах.

Вирусологическая неудача подразумевает невозможность достижения или поддержания вирусологической супрессии ниже определенного порогового значения. Вирусологическая неудача определяется как стойкое выявление вирусной нагрузки выше 1000 копий/мл (два последовательных измерения вирусной нагрузки в течение 3-месячного интервала с поддержкой приверженности между измерениями) как минимум после 6-месячной АРТ.

Всеобщая доступность АРТ в широком смысле определяется как широкий охват лечением (80% и более подлежащей лечению популяции), достижимый и финансово доступный. Это не обязательно 100%-ный охват.

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку подразумевает использование АРВ-препаратов для предотвращения передачи ВИЧ от матери во время беременности и грудного вскармливания. В предшествующих руководствах ВОЗ использовались термины «варианты А, В и В+» для обозначения различных подходов к предотвращению передачи ВИЧ от матери ребенку.

Тестирование и профилактика ВИЧ-инфекции

Комбинированная профилактика — это сочетание поведенческих, биомедицинских и структурных подходов к профилактике ВИЧ-инфекции для максимального воздействия на риск передачи и заражения ВИЧ.

Ранняя диагностика у детей подразумевает тестирование младенцев с целью определения их ВИЧ-статуса после возможного контакта с ВИЧ во время беременности, родов и послеродового периода при грудном вскармливании.

Тестирование по месту оказания помощи проводится в месте или неподалеку от места оказания медицинской помощи. Результаты тестирования обычно получают довольно быстро, что позволяет своевременно и экономично принять клиническое решение.

ПКП ВИЧ — это использование АРВ-препаратов лицами, которые не инфицированы, но могли контактировать с ВИЧ, с целью блокирования ВИЧ-инфекции.

ДКП — пероральная ДКП ВИЧ — это использование АРВ-препаратов лицами, которые не инфицированы ВИЧ, для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией.

Экспресс-тест — иммунохроматографическое или иммунофльтрационное диагностическое исследование для выявления антител против ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и/или антигена ВИЧ р24.

Кадровые ресурсы системы здравоохранения

Общественные работники здравоохранения — это работники здравоохранения, которые получили стандартизированный и утвержденный на национальном уровне курс обучения, отличный от обучения медсестер, акушерок или врачей.

Непрофессиональный медработник — любой человек, оказывающий медицинские услуги и прошедший подготовку по оказанию конкретных услуг, но не получивший сертификата о формальном профессиональном или парапрофессиональном образовании или высшего медицинского образования.

Акушерки — это медицинские работники, успешно завершившие программу акушерского обучения, признанную в стране реализации программы. К ним относятся зарегистрированные акушерки, патронажные акушерки и медсестры-акушерки.

Медики без статуса врача — это профессиональные медицинские работники, способные выполнять многие диагностические и клинические обязанности врача, но не имеющие врачебной подготовки. Это так называемые медицинские сотрудники, клинические сотрудники, ассистенты врача, практикующие медицинские сестры или клинические медсестры; в некоторых странах эта группа играет важную роль в контроле и лечении ВИЧ-инфекции.

Медицинские сестры — это лица, имеющие полномочия работать в качестве медицинских сестер или обученные базовым навыкам медсестры. К ним относятся дипломированные медсестры, клинические медсестры-специалисты, лицензированные медсестры, младшие медсестры, стоматологические медсестры и медсестры, работающие в учреждениях первой помощи.

Перераспределение и делегирование обязанностей подразумевают рациональное перераспределение рабочих обязанностей между медицинскими кадрами с более продолжительным периодом обучения и другими кадрами с более коротким периодом обучения, например непрофессиональными медработниками.

Оказание услуг

Приверженность — это степень, в которой поведение человека (прием лекарственного препарата, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни) соответствует рекомендациям, согласованным с медицинским работником.

Континуум помощи при ВИЧ-инфекции — это весь комплекс таких мероприятий, как тестирование на ВИЧ, профилактика, лечение и уход, для лиц с риском заражения ВИЧ, живущих с ВИЧ и их семей. Примеры таких мероприятий — комбинированная профилактика ВИЧ-инфекции, включая ДКП; тестирование на ВИЧ и преемственное лечение; контроль оппортунистических инфекций и других сопутствующих состояний; начало, проведение и мониторинг эффективности АРТ; переход на АРТ второго и третьего ряда; и паллиативное лечение.

Выдача АРВ-препаратов подразумевает выдачу лекарственных препаратов лицам, уже получающим АРТ, между регулярными визитами в клинику, с оценкой всех новых признаков и симптомов и мониторингом и поддержкой приверженности лечению.

Распространение АРТ — это процесс физической транспортировки АРТ из одной географической точки в другую. Необходимо различать следующее:

- оптовое распространение: доставку большого количества АРВ-препаратов на длинные расстояния;
- клинические поставки или пополнение запасов: выбор, упаковка и передача конкретным пользователям или лицам, осуществляющим уход, препаратов АРВ, известных пользователям, выбор которых оправдан с учетом имеющихся средств; и

- социальное распределение: распределение ограниченных количеств АРВ-препаратов в ограниченном географическом регионе для конкретных людей, уже получающих АРТ.

Комплексные медицинские услуги — это система медицинских услуг, которые организуют и оказывают в виде непрерывной последовательности мероприятий по восстановлению здоровья, профилактике заболеваний, диагностике, лечению, контролю заболевания, реабилитации и паллиативному уходу на различных уровнях и в различных пунктах обслуживания в рамках системы здравоохранения и в соответствии с конкретными потребностями человека на протяжении всей его жизни.

Привлечение — это набор мер для включения людей, проходящих тестирование на ВИЧ, и людей с диагностированной ВИЧ-инфекцией в систему профилактики, лечения и помощи в соответствии со их ВИЧ-статусом. У ВИЧ-инфицированных это понятие относится к периоду с момента выявления ВИЧ-инфекции до включения в систему помощи или лечения.

Удержание в системе помощи при ВИЧ-инфекции означает, что человек, живущий с ВИЧ и включенный в систему помощи при ВИЧ-инфекции, постоянно пользуется услугами этой системы в соответствии со своими потребностями. Из этой категории исключаются умершие или потерянные для наблюдения.

Медицинские услуги, ориентированные на людей: имеется в виду такой подход к оказанию помощи, при котором сознательно учитывается мнение конкретного человека, его семьи и местного сообщества; всех их считают одновременно и участниками, и бенефициарами надежных систем здравоохранения, отвечающих их нуждам и предпочтениям на основе принципов гуманизма и холизма. Ориентация на людей требует, чтобы люди располагали информацией и поддержкой для принятия решений и участия в собственном лечении. Такие услуги организуют исходя из медицинских потребностей и ожиданий людей, а не собственно заболеваний.

Подход с позиций общественного здравоохранения в большей степени ориентирован на медицинские потребности населения или общественное здоровье, нежели конкретные случаи. Цель данного подхода — сделать высококачественную медицинскую помощь и лекарственные препараты максимально доступными для населения в целом за счет упрощенных и стандартизованных методов, соблюдая баланс между внедрением наилучшего доказательного стандарта лечения и возможностью реализации крупномасштабных проектов при ограниченных ресурсах. При лечении ВИЧ-инфекции ключевыми элементами подхода с позиций общественного здравоохранения являются: упрощенные лекарственные формуляры; широкое использование комбинаций фиксированных доз в качестве схемы первого ряда для взрослых пациентов, подростков и детей; медицинская помощь и лекарственное обеспечение бесплатно для пользователя в месте оказания услуг; децентрализация и интеграция служб, включая передачу задач; и упрощенный подход к клиническому мониторингу.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Внешние организации, внесшие вклад в подготовку доказательств

Бостонская детская больница (США)

Рабочая группа Центра всеобщего здоровья и развития Бостонского университета (США)

Группа по оценке экономической эффективности профилактики осложнений СПИДа и

Массачусетская больница общего профиля (США)

Clinton Health Access Initiative

Enhance Reviews Ltd

Институт глобальных исследований

Калифорнийский университет, Сан-Франциско (США)

Всемирное сообщество людей, инфицированных ВИЧ/СПИДом (Нидерланды)

Grupo Portugues de Activistas sobre Tratamentos de VIH/SIDA

Центры кожных болезней и контроля ИППП провинции Гуандун (Китай)

Консорциум по ВИЧ-моделированию

Медицинский институт им. Икана в Маунт-Синае (США)

Южно-Африканское объединение IeDEA, объединения IeDEA в Южной Африке, Западной Африке и SONERE (Европейское объединение обсервационных и эпидемиологических исследований ВИЧ-инфекции)

Inserm U897, ISPED (Институт общественного здоровья, эпидемиологии и развития), Бордо (Франция)

Международное сообщество женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом

Школа общественного здравоохранения им. Блумберга при университете им. Джона Хопкинса (США)

Лондонский институт гигиены и тропической медицины (Великобритания)

«Врачи без границ» (Швейцария)

Лечение СПИДа у детей в Африке (Южно-Африканская Республика)

Глобальная организация по борьбе со СПИДом «Пангея»

Лондонский университет им. Королевы Марии (Великобритания)

Королевский тропический институт (Нидерланды)

Бирмингемский университет (Великобритания)

Университет штата Северная Каролина в Чэпел-Хилле (UNC Project-China)

Шеффилдский университет (Великобритания)

ВОЗ благодарит всех главных исследователей, предоставивших предварительные результаты своих исследований, и министерства здравоохранения за предоставление сведений об опыте отдельных стран группам по разработке клинических и практических руководств.

Методисты по системе GRADE

Paul Garner (Ливерпульский университет тропической медицины, Великобритания)

Nandi Siegfried (независимый клинический эпидемиолог, Южно-Африканская Республика)

David Sinclair (Ливерпульский университет тропической медицины, Великобритания)

Персонал и консультанты В03

Общее руководство

Meg Doherty (департамент ВИЧ) осуществляла координацию процесса разработки руководства в целом совместно с **Rachel Beanland** (консультантом департамента ВИЧ) под руководством **Andrew Ball** и **Gottfried Hirschall** (департамент ВИЧ).

Штаб-квартира В03

Alice Armstrong (консультант департамента ВИЧ), **Annabel Baddeley** (глобальная программа по туберкулезу), **Rachel Baggaley** (департамент ВИЧ), **Mazuwa Banda** (департамент ВИЧ), **Silvia Bertagnolio** (департамент ВИЧ), **Michel Beusenberg** (департамент ВИЧ), **Boniface Dongmo Nguimfack** (департамент ВИЧ), **Philippa Easterbrook** (Глобальная программа по борьбе с гепатитом), **Shaffiq Essajee** (департамент ВИЧ), **Nathan Ford** (департамент ВИЧ), **Haileyesus Getahun** (Глобальная программа по борьбе с туберкулезом), **Vincent Habiyambere** (департамент ВИЧ), **Yohhei Hamada** (Глобальная программа по борьбе с туберкулезом), **Cheryl Johnson** (департамент ВИЧ), **Florence Koechlin** (консультант департамента ВИЧ), **Daniel Low-Beer** (департамент ВИЧ), **Alberto Matteelli** (Глобальная программа по борьбе с туберкулезом), **Eyerusalem Kebede Negussie** (департамент ВИЧ), **Ioannis Hodges Mameletzis** (консультант департамента ВИЧ), **Martina Penazzato** (департамент ВИЧ), **Joseph Perriens** (департамент ВИЧ), **Françoise Renaud** (департамент ВИЧ), **Michelle Rodolph** (консультант департамента ВИЧ), **Annette Verster** (департамент ВИЧ), **Marco Vitoria** (департамент ВИЧ) и **Stefan Wiktor** (Глобальная программа по борьбе с гепатитом).

Tarun Dua (отдел психического здоровья и злоупотребления наркотиками), **Jane Ferguson** (департамент здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков), **Mary Lyn Gaffield** (департамент репродуктивного здоровья и исследований), **Mercedes Pérez González** (отдел жизненно необходимых лекарственных препаратов и медицинской продукции), **Ed Kelley** (департамент предоставления и безопасности услуг), **Jeremy Lauer** (департамент управления и финансирования систем здравоохранения), **Lori Newman** (департамент репродуктивного здоровья и исследований), **Nigel Rollins** (департамент охраны здоровья матери, новорожденных, детей и подростков), **Anita Sands** (отдел жизненно необходимых лекарственных препаратов и медицинской продукции), **Cherian Varghese** (департамент по лечению незаразных заболеваний, предотвращению инвалидности, насилия и травм) и **Chandra Mouli Venkatraman** (департамент репродуктивного здоровья и исследований).

Административную поддержку обеспечивали **Valerie Amiel-Fourtas**, **Jasmin Leuterio**, **Jane Ndanareh**, **Laurent Poulain** и **Hayet Souissi** (департамент ВИЧ). Управление бюджетом и кадровую поддержку осуществляли **Adriana De Putter** и **Jerome Peron** (департамент ВИЧ). **Oyuntungalag Namjilsuren** и **Gundo Weiler** (департамент ВИЧ) обеспечивали связь с общественностью и поддержку разработки продукции.

Кроме того, в разработке руководства принимали участие следующие консультанты и сотрудники: **Sara Beste**, **Debrah Boeras**, **Claire Boyles**, **David Breuer**, **Ayla Cash**, **Christopher Duncombe**, **Robert Grant**, **Ian Grubb**, **Cadi Irvine**, **Mami Kiritani**, **Jessica Markby**, **Elizabeth Marum**, **Attopon Ed Ngoksin**, **Divya Mallampati**, **Kevin O'Reilly**, **Nathan Shaffer**, **Oladipupo Shobowhale**, **Amitabh Suhtar**, **Greer Waldrop** и **Megan Wilson Jones**.

Региональные и местные бюро ВОЗ

Agnes Chetty (региональное бюро ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья), **Martin Donoghoe** (Европейское региональное бюро ВОЗ), **Irina Eramova** (Европейское региональное бюро ВОЗ), **Massimo Ghidinelli** (Американское региональное бюро ВОЗ), **Naoko Ishikawa** (региональное бюро ВОЗ для стран Западно-Тихоокеанского региона), **Frank Lule** (Африканское региональное бюро ВОЗ), **Brian Pazvakavamba** (Кенийское региональное бюро ВОЗ), **Razia Pendse** (региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии), **Giovanni Ravasi** (Американское региональное бюро ВОЗ) и **Bharat Rewari** (Индийское местное бюро ВОЗ).

Основная группа

Председатели: **Wafaa El Sadr** (ICAP, Колумбийский университет, США) и **Yogan Pillay** (стратегические медицинские программы, Национальный департамент здравоохранения, Претория, Южно-Африканская Республика).

Elaine Abrams (ICAP, Колумбийский университет, США), **Tsitsi Apollo** (Министерство здравоохранения и социального обеспечения детей, отдел СПИДа и туберкулеза, Зимбабве), **Janet Bhila** (Программа «Молодые люди, живущие с ВИЧ-инфекцией», Зимбабве [Y+]), **Serge Eholié** (Абиджанский университет, госпитальная клиника Трейчвиль, Кот-д-Ивуар), **Paul Garner** (методист, Ливерпульский университет тропической медицины, Великобритания), **Shannon Hader** (Центры контроля и профилактики, США), **Tim Hallett** (Консорциум по ВИЧ-моделированию, Имперский колледж в Лондоне, Великобритания), **Anthony Harries** (Лондонский институт гигиены и тропической медицины, Великобритания, и главный консультант Международного Союза против туберкулеза и заболеваний легких), **Salim Karim** (Центр программы исследований СПИДа в Южной Африке, Южно-Африканская Республика), **Rebecca Matheson** (Международное сообщество женщин с ВИЧ/СПИДом, Кения), **Fabio Mesquita** (департамент ИППП, СПИДа и вирусного гепатита, министерство здравоохранения Бразилии), **Julio Montaner** (Центр по совершенствованию борьбы с ВИЧ/СПИДом Британской Колумбии, Канада), **Natalia Nizova** (Украинский центр по контролю социально опасных заболеваний, министерство здравоохранения Украины), **Douglas Shaffer** (офис глобального координатора по вопросам СПИДа, министерство здравоохранения США), **Nandi Siegfried** (методист, независимый клинический эпидемиолог, Южно-Африканская Республика), **Kenly Sikwese** (Консультативный совет африканского сообщества, Замбия), **Annette Sohn** (TREAT Asia, Таиланд) и **Stefano Vella** (Istituto Superiore di Sanità, Италия).

Группа по разработке клинического руководства

Председатели: **Elaine Abrams** (ICAP, Колумбийский университет, США) и **Serge Eholié** (Абиджанский университет, учебная больница Трейчвиль, Кот-д-Ивуар).

Renaud Becquet (Институт здравоохранения и клинических исследований [INSERM], Франция), **Pedro Cahn** (Fundación Huésped, Аргентина), **Alexandra Calmy** (Женевская университетская больница, Швейцария), **Sergio Carmona** (NHLS, Южно-Африканская Республика), **Mohamed Chakroun** (клиническая больница Фаттума Бургиба, Тунис), **Nikoloz Chkhartishvili** (центр по исследованиям инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии, Грузия), **Martin Choo** (Сообщество живущих с ВИЧ/СПИДом в Азиатско-Тихоокеанском регионе, Малайзия), **David Cooper** (Институт Кирби, Австралия), **Mark Cotton** (Стелленбосский университет, Южно-Африканская Республика), **Aleny Couto** (министерство здравоохранения, Мозамбик), **Wondwossen Amogne Degu** (Медицинский институт АА, Эфиопия), **Charles Flexner** (медицинская школа при университете им. Джона Хопкинса, США), **Peter Fonjungo** (Центры контроля и профилактики заболеваний США), **Carlo Giaquinto** (Университет Падуи, Италия), **Diane Havlir** (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США), **Charles Holmes** (Центр исследований инфекционных заболеваний в Замбии, США), **John Idoko** (Национальное агентство по контролю СПИДа, Нигерия), **Andreas Jahn** (ITECH, Малави), **Quarraisha Abdool Karim** (Центр программы исследований

СПИДа в Южной Африке, Южно-Африканская Республика), **Nagalingeswaran Kumarasamy** (Медицинский центр YRGCARE, Индия), **Karine Lacombe** (больница Сент-Антуан, Париж, Франция), **Loyce Maturu** (Africaid, Зимбабве), **Dorothy Mbori-Ngacha** (Юнисеф, Южно-Африканская Республика), **Lynne Mofenson** (Фонд детского СПИДа им. Элизабет Глазер, США), **Angela Mushavi** (Министерство здравоохранения и социального обеспечения детей, Зимбабве), **Landon Myer** (Университет Кейптауна, Южно-Африканская Республика), **Angelina Namiba** (Positively UK, Великобритания), **Shinichi Oka** (Национальный центр всеобщего здоровья и медицины, Токио, Япония), **Benjamin Ryan Phelps** (Агентство по международному развитию, США), **Andrew Prendergast** (Совет по медицинским исследованиям, Великобритания), **Elliot Raizes** (Центры контроля и профилактики заболеваний, США), **George Siberry** (Национальный институт детского здоровья и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер, США), **Annette Sohn** (TREAT Asia, Таиланд), **Bukiki Sylvere** (Международная коалиция по готовности к лечению Западной Африки, Кот-д-Ивуар), **Denis Tindyebwa** (Африканская система помощи детям, зараженным ВИЧ/СПИДом, Уганда), **Francois Venter** (Университет Витватерсранд, Южно-Африканская Республика), **Heather Watts** (координатор Отдела по глобальной борьбе со СПИДом, министерство здравоохранения США), **Benjamin Young** (Международная ассоциация специалистов по лечению СПИДа, США), **Oleg Yurin** (Федеральный центр СПИДа, Российская Федерация) и **Fujie Zhang** (Национальный центр по контролю и профилактике ИПП/СПИДа, Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний, Китай).

Группа по разработке практического руководства

Председатели: **Anthony Harries** (Лондонский институт гигиены и тропической медицины и Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, Великобритания) и **Fabio Mesquita** (министерство здравоохранения Бразилии).

Tsitsi Apollo (министерство здравоохранения и социального обеспечения детей, Зимбабве), **Helen Ayles** (проект ZAMBART, Лондонский институт гигиены и тропической медицины, Великобритания), **Ferenc Bagyinszky** (Группа по деятельности против СПИДа, Европа, Германия), **Joe Barker** (Центры по контролю и профилактике заболеваний США, Кения), **David Barr** (центр Фремонт, США), **John Blanford** (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США), **Tomas Cai** (Центр по лечению СПИДа, Китай), **Karen Cohen** (Университет Кейптауна, Южно-Африканская Республика), **John Crowley** (Агентство международного развития, США), **François Dabis** (ISPED, Бордо, Франция), **Carol El-Hayek** (Институт Бернетта, Австралия), **Ruby Fayorsey** (ICAP, Колумбийский университет, США), **Robert Ferris** (Агентство международного развития, США), **Elvin Geng** (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США), **Lucy Ghati** (НЕРНАК, Кения), **Diane Gibb** (Отдел клинических исследований MRC, Великобритания), **Eric Goemaere** («Врачи без границ», Южно-Африканская Республика), **Hai Nguyen Huu** (Вьетнамское агентство по ВИЧ/СПИДу, Вьетнам), **Christopher Hoffman** (университет им. Джона Хопкинса, США), **Ilesh Jani** (Instituto Nacional de Saúde, Мозамбик), **Mehdi Karkouri** (Университетский клинический центр Ибн-Роход, Марокко), **Bekezela B. Khabo** (министерство здравоохранения Зимбабве), **Daniella Mark** (Лечение СПИДа у детей в Африке, Южно-Африканская Республика), **Gitau Mburu** (Международный альянс по ВИЧ/СПИДу, Великобритания), **Irene Mukui** (министерство здравоохранения Кении), **Jean Nachega** (Стелленбосский университет, Южно-Африканская Республика), **Bora Ngauv** (Национальный центр ВИЧ/СПИДа, дерматологии и ИПП, министерство здравоохранения Камбоджи), **Nataliya Nizova** (Украинский центр по контролю социально опасных заболеваний, министерство здравоохранения Украины), **Sabin Nsanzimana** (министерство здравоохранения Руанды), **Rosanna Peeling** (Лондонский институт гигиены и тропической медицины, Великобритания), **Trevor Peter** (Клинтонская инициатива доступного здравоохранения, Ботсвана), **Yogan Pillay** (министерство здравоохранения, Южно-Африканская Республика), **Asia Russell** (Health GAP, Уганда), **Kenly Sikwese** (Общественный консультативный совет Африки, Замбия), **Fritz van Griensven** (Исследовательский центр Таиландского Красного Креста, Таиланд), **Brian van Wyk** (Университет Западного Кейпа, Южно-Африканская Республика), **Stefano Vella** (Istituto Superiore di Sanità, Италия), **Nicola Willis** (Звандири, Зимбабве), **David Wilson** (Всемирный банк), **Gautam Yadav** (Индийский альянс по ВИЧ/СПИДу, Индия) и **Anna Zakowicz** (Европейский фонд здравоохранения по СПИДу, Нидерланды).

Независимая аналитическая группа

Jared Baeten (Вашингтонский университет, США), **Suna Balkan** («Врачи без границ», Франция), **Carlos Caceres** (Universidad Peruana Cayetano Heredia, Перу), **Frank Chimbwandira** (министерство здравоохранения Малави), **Simon Collins** (HIV i-Base, Великобритания), **Frances Cowan** (Лондонский университетский колледж, CeSHHAR Зимбабве), **Mitzy Gatos** (Лондонский университетский колледж, Великобритания), **Alison Grant** (Лондонский институт гигиены и тропической медицины, Великобритания), **Juan Vicente Guanira** (Investigaciones Médicas en Salud, Аргентина), **Jessica Haberer** (Гарвардский университет, США), **Rohan Hazra** (Национальный институт здоровья, министерство здравоохранения и социального обеспечения, США), **Hakima Himmich** (Ассоциация борьбы со СПИДом, Марокко), **Sarah Huffam** (Национальный центр ВИЧ/СПИДа, дерматологии и ИППП, Камбоджа), **Jon Kaplan** (Центры контроля и профилактики заболеваний, США), **Michael Kiragu** (LVCT Health, Кения), **James McIntyre** (Институт здравоохранения Анова, Южно-Африканская Республика), **Lisa Nelson** (Отдел всемирной координации борьбы со СПИДом, Государственный департамент США), **Nicole Ngo-Giang-Huong** (Международный исследовательский отдел РНРТ, Таиланд), **Joselyn Pang** (Малайзийский совет по СПИДу, Малайзия), **Anastasia Pharris** (Европейский центр контроля и профилактики заболеваний, Швеция), **Anton Pozniak** (больница Челси и Вестминстера Попечительского фонда NHS, Великобритания), **Gayle Sherman** (Университет Витватерсранд, Южно-Африканская Республика), **Kwasi Torpey** (Международный центр семейного здоровья (FHI360), Нигерия), **Valdilea Goncalves Veloso** (фонд Освальдо Круза, Бразилия), **Vincent Wong** (Агентство международного развития США) и **Iryna Zablotska** (Институт Кирби, Австралия).

Представители учреждений Организации Объединенных Наций и других партнерских организаций

Martin Auton (Всемирный фонд борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, Швейцария), **Smiljka De Lussigny** (UNITAID, Швейцария), **Peter Ghys** (UNAIDS, Швейцария), **Peter Godfrey Fausett** (UNAIDS, Швейцария), **Michael Hahn** (UNAIDS, Швейцария), **Chewe Luo** (UNICEF, США), **Atienno Ojoo** (UNICEF, Дания), **Carlos Passerelli** (UNAIDS, Швейцария), **Annette Reinisch** (Всемирный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, Швейцария) и **Landry Tsague** (UNICEF).

Финансирование

Финансирование разработки данного руководства было осуществлено благодаря грантам от Фонда Билла и Мелинды Гейтс, Экстренного плана Президента США по борьбе против СПИДа, Агентства международного развития США и Центров по контролю и профилактике заболеваний.

РЕЗЮМЕ

В настоящем руководстве даны указания по диагностике инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), использованию антиретровирусных (АРВ) препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции и системе медицинского обслуживания людей, живущих с ВИЧ. Они структурированы в рамках континуума услуг по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции.

Обоснование

ВОЗ впервые опубликовала руководство по использованию антиретровирусной терапии (АРТ) при ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков в 2002 году, а руководство по использованию АРВ-препаратов для профилактики передачи ВИЧ от матери плоду — в 2004 году. В новой версии руководства от 2006 года вводится концепция подхода с позиций общественного здравоохранения, предполагающая использование упрощенных и согласованных схем АРТ. В 2013 году ВОЗ впервые пересмотрела и объединила эти и другие инструкции, относящиеся к АРВ-препаратам, в сводном руководстве по использованию АРВ-препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции во всех возрастных и иных группах на основе континуума услуг в связи с ВИЧ-инфекцией. Это издание представляет собой сводное руководство от 2013 года по использованию антиретровирусных препаратов, обновленное по результатам тщательного анализа подтверждающих доказательств и консультаций в середине 2015 года, обнародованным в конце 2015 года и опубликованным полностью в 2016 году.

Упрощенное сводное руководство призвано удовлетворить настоятельную потребность в программах для конкретных стран, которые бы включали все возрастные и иные группы населения с учетом как клинических, так и практических аспектов. Следование этому подходу позволяет согласовать все руководства по континууму услуг в связи с ВИЧ-инфекцией с позиций общественного здравоохранения.

После 2013 года произошло несколько важных изменений в области ВИЧ-инфекции. Что касается лечения, были получены убедительные доказательства того, что раннее использование АРТ дает лучшие клинические исходы у живущих с ВИЧ, чем отсроченное лечение. Кроме того, появляются более безопасные и эффективные АРВ-препараты, а новый класс препаратов (ингибиторы интегразы) стал более доступным для стран с низким и средним уровнем доходов. Большинство стран уже перешли или переходят к предоставлению пожизненной АРТ независимо от числа клеток CD4 всем беременным и кормящим женщинам; во многих странах внедряется система тестирования вирусной нагрузки в качестве предпочтительного метода мониторинга состояния лиц, получающих АРТ. Новейшие методики тестирования вирусной нагрузки в месте оказания помощи позволяют расширить применение данного подхода.

Что касается профилактики, то по результатам клинических исследований убедительно подтверждена эффективность АРВ-препарата тенофовира дизопроксила фумарата, отдельно или в комбинации с эмтрицитабином, как средства доконтактной профилактики (ДКП) для предотвращения заражения ВИЧ в различных условиях и группах населения. Внедряются новейшие методы тестирования на ВИЧ, включая тестирование на дому, в местных сообществах и самотестирование. Быстро растут возможности использования АРВ-препаратов для более эффективного лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Несмотря на то, что степень охвата АРТ и внедрения рекомендаций 2013 года в разных странах разная, наблюдается устойчивая тенденция к более раннему началу лечения и расширению применения АРВ-препаратов для профилактики ВИЧ-инфекции с целью достичь большего эффекта. Наряду с этим становится очевидным, что расширение доступности диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции в условиях наибольшего бремени ВИЧ-инфекции и в наиболее уязвимых группах населения, наряду с дополнительными усилиями по предотвращению стигматизации и дискриминации, играет важнейшую роль в противодействии эпидемии.

В данном руководстве представлено несколько новых рекомендаций, в том числе о необходимости пожизненной АРТ у всех детей, подростков и взрослых, включая всех беременных и кормящих женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, независимо от количества клеток CD4. Кроме того, ВОЗ распространила предшествующие рекомендации по ДКП на отдельных людей с существенным риском заражения ВИЧ. Рекомендованы альтернативные схемы первого ряда, в том числе ингибитор интегразы в условиях ограниченных ресурсов, и снижение дозировок основного рекомендованного препарата первого ряда — эфавиренза — для улучшения переносимости и снижения затрат. С учетом предполагаемой значимости для общественного здравоохранения в сентябре 2015 года были выпущены новые рекомендации по времени начала АРТ и использованию ДКП, содержащиеся в данном руководстве.

Внедрение всех рекомендаций данного руководства в практику на национальном и международном уровне сильно скажется на расстановке приоритетов, финансировании и оказании медицинских услуг в рамках соответствующих программ. В 2013 году вышло практическое руководство для помощи разным странам во внедрении новых подходов и совершенствовании каскада терапевтических вмешательств. В данное руководство вошло 10 новых рекомендаций по повышению качества и эффективности медицинских услуг для людей, живущих с ВИЧ. Внедрение рекомендации о всеобщей пригодности для АРТ будет означать, что больше людей начнут АРТ раньше. Важно то, что в настоящем руководстве ВОЗ подчеркивает необходимость дифференцированных подходов к ведению пациентов, находящихся в стабильном состоянии на фоне АРТ, что подразумевает, например, уменьшение числа визитов в клинику и распространение АРТ через сообщества. Такие меры имеют большое значение для стран с высоким бременем ВИЧ-инфекции, когда нужно следить за состоянием все большего числа людей, получающих АРТ, так как позволяют снизить нагрузку на людей, получающих лечение, и учреждения здравоохранения.

В настоящее время на этапе опубликования находится второе издание сводного руководства по использованию антиретровирусных препаратов в условиях меняющегося глобального контекста ВИЧ-инфекции и здравоохранения в более широком смысле. Решена задача предоставления лечения ВИЧ-инфекции 15 миллионам человек к концу 2015 года. Начиная с 2016 года страны должны приложить дополнительные усилия, чтобы достичь амбициозной цели «Fast-Track» к 2020 году, в том числе значимо сократить смертность от ВИЧ-ассоциированных причин, а также терапевтической цели «90-90-90», а именно: 90% людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, должны знать о своем ВИЧ-статусе; 90% людей, живущих с ВИЧ-инфекцией и знающих о своем ВИЧ-статусе, должны получать лечение, и у 90% людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, знающих о своем ВИЧ-статусе и получающих лечение, вирусная нагрузка должна быть неопределяемой. Клинические и практические рекомендации данного руководства вместе с двумя наборами сводных рекомендаций по услугам ВИЧ-тестирования и стратегической информации, вышедшими в 2015 году, призваны помочь в достижении этих целей в ближайшие годы и определении других приоритетных направлений медицины и научных разработок в рамках «Задач непрерывного развития». В глобальной стратегии здравоохранения в сфере ВИЧ-инфекции на 2016–2021 гг. описан вклад ВОЗ в решение «Задач непрерывного развития», относящихся к ВИЧ-инфекции и здравоохранению в целом.

Процесс разработки руководства

Данное издание руководства было пересмотрено в соответствии с процедурами, установленными Комитетом по рассмотрению руководств ВОЗ. Новые клинические и практические рекомендации в

данном руководстве основаны на системе GRADE (система разработки, оценки и определения обоснованности рекомендаций). Значим вклад моделирования, консультаций с экспертами и исследований из разных стран. Кроме того, при подготовке руководства выявлены важнейшие пробелы в информации, которые будут учтены при планировании исследований ВИЧ-инфекции в будущем.

Целевая аудитория

Основной целевой аудиторией данного руководства являются руководители национальных программ по борьбе с ВИЧ-инфекцией в странах с низким и средним уровнем доходов. Кроме того, данное руководство будет полезным для клиницистов и поможет руководителям агентств по развитию, международных организаций, неправительственных и других партнерских организаций определиться с приоритетами на ближайшие несколько лет. Кроме того, в руководстве приведены важные сведения для людей, живущих с ВИЧ, сообществ и гражданских общественных организаций, от которых требуется активное участие для успешной реализации его положений.

Сводное руководство 2016 года по применению антиретровирусных препаратов представляет собой важный шаг к достижению всеобщей цели, поставленной еще десятилетие назад, а именно общедоступности АРВ-препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, а также конечной цели прекращения к 2030 году эпидемии ВИЧ-инфекции как значимой угрозы для общественного здоровья.



КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рекомендации в настоящем руководстве подразделяются следующим образом.

Существующая рекомендация (не изменилась в 2016 году)

Рекомендация была опубликована в предшествующем руководстве ВОЗ. Рекомендация содержит указание на источник сведений. Эти рекомендации не были пересмотрены или изменены в 2015 году. Доказательная база этих рекомендаций включена в документ-первоисточник.

Существующая рекомендация (пересмотрена и обновлена в 2016 году)

Рекомендация была опубликована в предшествующем руководстве ВОЗ, доказательства в пользу этой рекомендации были пересмотрены для данного издания. В дополнительных интернет-приложениях к данному руководству представлены доказательства этой рекомендации. В тех случаях, когда изменена «сила» рекомендации, это отмечено в соответствующей главе.

НОВОЕ

Новая рекомендация (2016)

Рекомендация новая и опубликована в данном руководстве впервые. Эти рекомендации касаются новых тематических областей или заменяют предшествующие рекомендации. В дополнительных интернет-приложениях к данному руководству представлены доказательства в пользу этой рекомендации.

В таблице ниже перечислены все рекомендации, включенные в настоящее руководство, с указанием силы рекомендации и качества доказательств.

| Глава | Рекомендация |
|---|---|
| 2. ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ | |
| 2.2 Повторное тестирование перед началом лечения | |
| ВОЗ напоминает исполнителям национальных программ о необходимости повторного тестирования всех лиц, у которых диагноз ВИЧ-инфекции установлен впервые. Информационная записка ВОЗ от 22 октября 2014 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en/) | |
| | Повторно выполните тесты у всех ВИЧ-положительных, используя второй образец и привлекая второго лаборанта при том же методе и алгоритме тестирования, перед привлечением к лечению и/или началом АРТ, вне зависимости начала АРТ от количества клеток CD4. |
| | Повторное тестирование получающих АРТ не рекомендуется из-за опасности неправильного диагноза, особенно при диагностике in vitro с использованием образцов слюны. |
| 2.3 Службы предварительного и последующего тестирования | |
| Руководство по информированию о диагнозе ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/) | |
| | Следует принимать меры по защите личной информации и установлению правил, законов и норм, предотвращающих дискриминацию и обеспечивающих права людей, живущих с ВИЧ. Это позволит создать условия для облегчения раскрытия сведений о ВИЧ-статусе (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). |
| 2.4 Принципы и подходы к предоставлению услуг | |
| Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/) | |
| Руководство по ВИЧ-тестированию и консультированию по инициативе медицинского работника в учреждениях здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2007 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en/). | |
| 2.4.1 Повышение качества и эффективности | Непрофессиональные медицинские работники, прошедшие специальную подготовку, под контролем специалистов могут проводить безопасное и эффективное ВИЧ-тестирование самостоятельно с использованием тестов экспресс-диагностики (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| 2.4.2 Подходы к ВИЧ-тестированию | <p><i>Генерализованная эпидемия ВИЧ</i></p> <p>Всем обратившимся в любые службы (включая службы инфекций, передающихся половым путем (ИППП), вирусного гепатита, туберкулеза (ТБ), медицинского обслуживания детей в возрасте до 5 лет, иммунизации, расстройств питания, антенатального наблюдения и все службы для ключевых групп населения) следует предоставлять возможность ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинского работника (РТС) как результативного и экономичного способа выявления ВИЧ-инфицированных.</p> <p><i>Концентрированная эпидемия ВИЧ-инфекции</i></p> <p>РТС следует предлагать всем обратившимся (взрослым, детям и подросткам) в медицинское учреждение с возможными симптомами или признаками ВИЧ-инфекции, включая предполагаемые и подтвержденные случаи туберкулеза.</p> <p><i>Независимо от типа эпидемии</i></p> <p>РТС следует предусмотреть в клиниках расстройств питания, ИППП, службах противодействия гепатиту и туберкулезу, службах антенатального ухода и медицинских учреждениях для ключевых групп населения.</p> <p>Что касается туберкулеза, то тестирование на ВИЧ следует предлагать во всех случаях предполагаемого или установленного диагноза туберкулеза; партнерам ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ следует предложить услуги по добровольному тестированию на ВИЧ-инфекцию (HTS) с поддержкой взаимного информирования (сильная рекомендация, низкое качество доказательств в соответствии с рекомендациями для партнеров лиц, живущих с ВИЧ); программы ТБ-контроля должны предусматривать HTS в своей обычной деятельности при оказании стандартных услуг.</p> |
| Службы ВИЧ-тестирования на базе учреждений здравоохранения и ВИЧ-тестирование и консультирование по инициативе медицинского работника (РТС) | |

| Глава | Рекомендация |
|---|---|
| <p>Службы ВИЧ-тестирования на местном уровне</p> | <p><i>Генерализованная эпидемия ВИЧ</i></p> <p>ВОЗ рекомендует проводить ВИЧ-тестирование на местном уровне во взаимодействии со службами профилактики, лечения и ухода, помимо стандартного РПТС, для всех групп населения, особенно ключевых (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p><i>Концентрированная эпидемия ВИЧ</i></p> <p>ВОЗ рекомендует ВИЧ-тестирование на местном уровне во взаимодействии со службами профилактики, лечения и ухода, в дополнение к РПТС для ключевых групп населения (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| <p>2.5 Диагностика ВИЧ-инфекции у детей и младенцев</p> <p>Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/)</p> <p>Дополнение к сводному руководству от 2013 года по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en)</p> <p>Рекомендации ВОЗ по диагностике ВИЧ-инфекции у детей и младенцев. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en).</p> | |
| <p>2.5.1 Обзор</p> | <p>Настоятельно рекомендуются для клинического диагностического тестирования серологические тесты на ВИЧ-инфекцию с минимальной чувствительностью 99% и специфичностью 98% в условиях лаборатории с обеспечением качества (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Настоятельно рекомендуются для клинического диагностического тестирования (обычно в возрасте 6 недель и старше) вирусологические тесты на ВИЧ-инфекцию с минимальной чувствительностью 95% (лучше > 98%) и специфичностью 98% и выше в стандартизированных и валидированных условиях лаборатории с обеспечением надлежащего качества (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Для диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев и детей до 18-месячного возраста настоятельно рекомендуется вирусологическое тестирование на ВИЧ-инфекцию (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>У младенцев и детей, проходящих вирусологическое тестирование, настоятельно рекомендуется использовать перечисленные ниже тесты (и соответствующие типы образцов): ДНК ВИЧ в образце цельной крови или в сухом мазке крови; РНК ВИЧ в плазме или сухом мазке крови; антиген <i>U_s p24</i> в плазме или сухом мазке крови (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Настоятельно рекомендуется у всех ВИЧ-экспонированных младенцев, проводить вирусологическое тестирование на ВИЧ-инфекцию в возрасте 4–6 недель или позднее при первой же возможности (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>У младенцев с первоначальным положительным результатом вирусологического тестирования настоятельно рекомендуется начинать АРТ без промедления, одновременно взяв второй образец для подтверждения первоначального положительного результата. Нельзя откладывать начало АРТ. Немедленно начатая АРТ сохраняет жизнь, поэтому не следует ждать результатов подтверждающего теста (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Настоятельно рекомендуется передавать в клинику и ребенку/матери/лицу, осуществляющему уход, результаты вирусологического тестирования как можно скорее, не позднее четырех недель с момента забора образца. Необходимо оперативно передавать положительные результаты тестирования пар «мать-ребенок», чтобы быстрее начать АРТ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Всем младенцам с неизвестным или не уточненным статусом ВИЧ-экспозиции в учреждении здравоохранения в момент рождения или вскоре после рождения, или при первом постнатальном визите (обычно в возрасте 4–6 недель), или при любом другом посещении ребенка настоятельно рекомендуется проверить статус ВИЧ-экспозиции (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Всем ВИЧ-экспонированным младенцам, при условии хорошего самочувствия настоятельно рекомендуется пройти серологическое ВИЧ-тестирование приблизительно в возрасте 9 месяцев (или во время последнего визита вакцинации). Младенцы с реактивным результатом серологического анализа в возрасте около 9 месяцев должны пройти вирусологическое тестирование на ВИЧ-инфекцию и потребность в АРТ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |

| Глава | Рекомендация |
|---|--|
| | <p>Младенцам с признаками или симптомами ВИЧ-инфекции настоятельно рекомендуется пройти серологическое тестирование на ВИЧ, а при положительном результате анализа (реактивном) — вирусологическое тестирование (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Детям (в возрасте 18 месяцев и старше) с подозрением на ВИЧ-инфекцию или контактировавшим с ВИЧ настоятельно рекомендуется серологическое тестирование на ВИЧ-инфекцию в соответствии со стандартным диагностическим алгоритмом серологического ВИЧ-тестирования у взрослых (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>2.5.2 Сроки проведения вирусологического тестирования</p> | <p>Можно рассмотреть возможность добавления теста нуклеиновых кислот (NAT) при рождении к существующему методу диагностического тестирования у детей раннего возраста (EID) для выявления ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированных детей (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>2.5.3 Методы диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев и детей по месту оказания помощи</p> | <p>Методы исследования нуклеиновых кислот (NAT) разработаны и валидированы для использования в месте оказания помощи или недалеко от него подходят для раннего ВИЧ-тестирования у младенцев (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>ВИЧ только у младенцев до 4-месячного возраста. Статус экспозиции ВИЧ у младенцев и детей в возрасте 4-18 месяцев следует подтверждать серологическими тестами на ВИЧ-инфекцию у матери (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Экспресс-метод серологической диагностики ВИЧ можно использовать в возрасте 9 месяцев для исключения ВИЧ-инфекции у бессимптомных ВИЧ-экспонированных младенцев (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Экспресс-метод серологической ВИЧ-диагностики можно использовать для установления диагноза ВИЧ-инфекции у детей старше 18 месяцев в соответствии с национальной стратегией тестирования (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>2.5.4 ВИЧ-тестирование и консультирование по инициативе медицинского работника у младенцев и детей</p> | <p>В условиях генерализованной эпидемии младенцы и дети с неизвестным ВИЧ-статусом, которые госпитализированы в стационар или амбулаторно наблюдаются в клиниках расстройств питания, должны пройти стандартное тестирование на ВИЧ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>В условиях генерализованной эпидемии младенцам и детям с неизвестным ВИЧ-статусом должна быть предоставлена возможность ВИЧ-тестирования амбулаторно или в прививочных пунктах (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| <p>2.6 Другие приоритетные группы населения</p> <p>Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/)</p> <p>Руководство по ВИЧ-тестированию, консультированию и медицинскому обслуживанию подростков, живущих с ВИЧ. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en)</p> <p>Руководство по ВИЧ-тестированию и консультированию для пар, включая антиретровирусную терапию для лечения и профилактики у серодискордантных пар. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html)</p> <p>Сводное руководство по профилактике, диагностике, лечению ВИЧ-инфекции и медицинскому обслуживанию ключевых групп населения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en)</p> | |
| <p>2.6.1 Подростки</p> | <p>Подросткам из ключевых групп населения при любых условиях следует предлагать услуги ВИЧ-тестирования с возможностью направления в службы профилактики, лечения и ухода (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>Подросткам с ВИЧ-инфекцией следует разъяснить возможные преимущества и риски разглашения своего ВИЧ-статуса. Следует помочь им в выборе того, когда, как и кому раскрыть (или не раскрывать) эту информацию (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p><i>Генерализованная эпидемия ВИЧ</i></p> <p>Всем подросткам в условиях генерализованной эпидемии следует предлагать услуги ВИЧ-тестирования с возможностью направления в службы профилактики, лечения и ухода (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p><i>Концентрированная эпидемия ВИЧ</i></p> <p>Подросткам в условиях концентрированной или неактивной эпидемии должны быть доступны услуги ВИЧ-тестирования с возможностью направления в службы профилактики, лечения и ухода (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> |

| Глава | Рекомендация |
|---------------------------------|--|
| 2.6.2 Беременные женщины | <p><i>Высокая распространенность инфекции</i></p> <p>Следует предусмотреть РИТС для женщин в качестве стандартного компонента медицинского обслуживания во всех системах антенатального обслуживания, родильных, послеродовых отделениях и педиатрических учреждениях. В условиях распространенного грудного вскармливания лактирующие серонегативные матери должны периодически проходить повторное тестирование на всем протяжении периода грудного вскармливания.</p> <p>Все ВИЧ-негативные беременные женщины должны пройти повторное тестирование в третьем триместре, после родов и/или во время родов, что связано с высоким риском заражения ВИЧ во время беременности.</p> <p><i>Низкая распространенность ВИЧ-инфекции</i></p> <p>Беременным женщинам, наблюдающимся в условиях рододовой клиники, можно предоставить возможность РИТС как ключевого компонента мероприятий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • по предотвращению передачи ВИЧ от матери к ребенку; • объединению тестирования на ВИЧ с другими ключевыми тестами (на вирусный гепатит, сифилис и т.д.), в соответствии с условиями; • повторному тестированию ВИЧ-негативных беременных женщин из серодискордантных пар, относящихся к ключевым группам населения или с постоянным риском заражения ВИЧ. |
| 2.6.3 Пары и партнеры | <p>Парам и партнерам необходимо предложить добровольное обследование на ВИЧ, а также рекомендовать взаимное раскрытие результатов тестирования. Это относится также к парам и партнерам из ключевых групп населения (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>При антенатальном наблюдении парам и партнерам необходимо предложить добровольное обследование на ВИЧ-инфекцию, а также рекомендовать взаимное раскрытие результатов тестирования (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Обследование на ВИЧ-инфекцию для пар и партнеров с поддержкой взаимного раскрытия результатов тестирования следует предлагать людям с известным ВИЧ-статусом и их партнерам (сильная рекомендация, низкое качество доказательств для всех живущих с ВИЧ во всех эпидемических условиях; условная рекомендация, низкое качество доказательств для ВИЧ-отрицательных в зависимости от распространенности ВИЧ-инфекции в конкретной стране).</p> |
| 2.6.5 Ключевые группы населения | <p>Обследование на ВИЧ-инфекцию следует предлагать во всех ключевых группах сообщества, в закрытых коллективах, таких как тюрьмы, и в условиях специальных учреждений.</p> <p>Помимо стандартных услуг ВИЧ-тестирования на базе учреждений, в любых условиях рекомендуется предлагать ВИЧ-тестирование на уровне местной системы здравоохранения для ключевых групп населения во взаимодействии со службами профилактики, лечения и ухода (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |

| Глава | Рекомендация |
|---|--|
| 2.7 Диагностика Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/) Обновленное техническое руководство по обеспечению качества диагностических экспресс-тестов на ВИЧ-инфекцию. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1). | <p><i>Высокая распространенность инфекции</i></p> <p>При распространенности ВИЧ-инфекции более 5% в тестируемой популяции ВИЧ-положительными следует считать всех людей с двумя реактивными результатами тестирования подряд.</p> <p>При расхождении результатов анализа, когда 1-й анализ реактивный, 2-й неактивный, а 3-й реактивный, результаты следует считать спорными и предложить обследуемому пройти повторное тестирование через 14 дней.</p> <p>При расхождении результатов анализа, когда 1-й анализ реактивный, 2-й неактивный, 3-й неактивный, окончательный результат следует считать ВИЧ-отрицательным.</p> <p><i>Низкая распространенность ВИЧ-инфекции</i></p> <p>При распространенности ВИЧ-инфекции ниже 5% в тестируемой популяции ВИЧ-положительными следует считать всех людей с тремя реактивными результатами тестирования подряд.</p> <p>При расхождении результатов анализа, когда 1-й анализ реактивный, а 2-й неактивный, окончательный результат следует считать ВИЧ-отрицательным. Однако при таких же результатах, если 1-й анализ относится к тестам четвертого поколения (антитело/антиген [Ат/Аг]), а 2-й анализ основывается только на антителах, результат следует считать спорным и выполнить повторное тестирование через 14 дней.</p> <p>Если 1-й анализ реактивный, 2-й реактивный, а 3-й неактивный, результат следует считать недостоверным и предложить обследуемому пройти повторное тестирование через 14 дней.</p> <p><i>Все эпидемические ситуации</i></p> <p>При тестировании на ВИЧ можно использовать комбинации экспресс-тестов или сочетать экспресс-тест/иммуоферментный анализ (ИФА)/дополнительные тесты вместо комбинации ИФА/вестерн-блот.</p> |

| Глава | Рекомендация |
|--|--|
| 3. КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ | |
| 3.1 Пероральная доконтактная профилактика заражения ВИЧ | |
| <p>НОВОЕ</p> | <p>Пероральную доконтактную профилактику (ДКП) на основе TDF следует предлагать как дополнительную меру профилактики лицам с существенным риском¹ ВИЧ-инфицирования в рамках комбинированного подхода к профилактике ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> |
| 3.2 Постконтактная профилактика | |
| <p>Руководство по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции и профилактике ВИЧ-ассоциированных инфекций с помощью ко-тримоксазола у взрослых, подростков и детей: рекомендации с позиций общественного здравоохранения - дополнение от декабря 2014 г. к сводному руководству от 2013 г. по применению антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en)</p> | |
| <p>Схема постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции двумя препаратами эффективна, однако лучше использовать три препарата (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>АРВ-схемы постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции для взрослых и подростков:</p> <p>TDF + 3ТС (или FTC) рекомендуется в качестве предпочтительной базовой² схемы постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>LPV/r или ATV/r рекомендуются в качестве предпочтительного третьего препарата для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). По возможности в качестве альтернативных вариантов можно рассмотреть использование RAL, DRV/r или EFV.</p> <p>АРВ-схемы постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции для детей ≤ 10 лет:</p> <p>AZT + 3ТС рекомендуется в качестве предпочтительной базовой схемы для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции у детей 10 лет и младше. ABC + 3ТС или TDF + 3ТС (или FTC) можно рассматривать в качестве альтернативных схем (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>LPV/r рекомендуется в качестве предпочтительного третьего препарата для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции у детей до 10 лет (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Альтернативная схема с учетом возраста может включать ATV/r, RAL, DRV, EFV или NVP.³</p> <p><i>Практика врачебных назначений</i></p> <p>Для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции после первичной оценки риска следует выписать рецепт на весь 28-дневный курс антиретровирусных препаратов (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Всех лиц, начинающих постконтактную профилактику ВИЧ-инфекции, рекомендуется проконсультировать на предмет приверженности лечению⁴ (условная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> | |

¹ Согласно временному определению, существенный риск подразумевает заболеваемость ВИЧ-инфекцией выше 3 на 100 человеко-лет при отсутствии ДКП

² Базовая схема подразумевает использование двух НИОТ в схеме АРТ (обычно включающей 3 АРВ-препарата).

³ Не следует использовать NVP у детей старше двух лет.

⁴ Консультирование по повышению приверженности включает оценку исходных потребностей человека, рекомендации по повышению приверженности лечению, сеансы обучения и последующие телефонные звонки.

| Глава | Рекомендация |
|---|--|
| 4. КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ | |
| 4.3 Когда начинать АРТ | |
| НОВОЕ 4.3.1 Когда начинать АРТ у взрослых (>19 лет) | АРТ следует начинать у всех взрослых людей, живущих с ВИЧ, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4 (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| | В первую очередь следует начинать АРТ у всех взрослых с тяжелой или продвинутой клинической ВИЧ-инфекцией (клиническая стадия 3-4 по классификации ВОЗ) и у взрослых с количеством клеток CD4 ≤ 350 клеток/мм ³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| НОВОЕ 4.3.2 Когда начинать АРТ у беременных и кормящих женщин | АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ беременных и кормящих женщин, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4, и продолжать лечение пожизненно (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| НОВОЕ 4.3.3 Когда начинать АРТ у подростков (10-19 лет) | АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ подростков, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4 (условная рекомендация, низкое качество доказательств). |
| | В первую очередь следует начинать АРТ у всех подростков с тяжелой или продвинутой клинической стадией ВИЧ-инфекции (клиническая стадия 3-4 по классификации ВОЗ) и у подростков с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм ³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| 4.3.4 Когда начинать АРТ у детей младше 10 лет | НОВОЕ АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ детей, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4. |
| | • У детей с диагнозом, установленным в течение первого года жизни (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| | НОВОЕ • У живущих с ВИЧ детей в возрасте от 1 до < 10 лет (условная рекомендация, низкое качество доказательств). |
| | В первую очередь АРТ следует начинать у всех детей <2 лет или детей младше 5 лет с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции 3-4 по классификации ВОЗ, или при уровне клеток CD4 ≤ 750 клеток/мм ³ , или проценте клеток CD4 <25%, а также у детей 5 лет и старше при клинической стадии ВИЧ-инфекции 3-4 по классификации ВОЗ или количестве CD4 ≤ 350 клеток/мм ³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| 4.3.5 Сроки назначения АРТ у взрослых и детей с ТБ | АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ пациентов с ТБ, независимо от количества клеток CD4 (сильная рекомендация, высокое качество доказательств) ¹ |
| | Лечение ТБ следует начинать первым, после чего как можно раньше, в течение первых 8 недель лечения, начинают АРТ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств). ² |
| | ВИЧ-положительные пациенты с ТБ и глубокой иммуносупрессией (менее 50 клеток CD4/мм ³) должны получить АРТ в течение первых двух недель от начала лечения ТБ. |
| | АРТ следует начинать у любого ребенка с активным ТБ как можно раньше, в пределах 8 недель от начала противотуберкулезного лечения, независимо от числа клеток CD4 и клинической стадии заболевания (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). |
| | «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en). |

¹ Качество доказательств этой рекомендации в 2015 году повышено до «высокого».

² Качество доказательств этой рекомендации в 2015 году повышено до «высокого».

| Глава | Рекомендация |
|---|---|
| 4.4 С каких схем начинать: АРТ первого ряда | |
| 4.4.1 АРТ первого ряда для взрослых пациентов | <p>АРТ первого ряда для взрослых пациентов¹ состоит из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) плюс нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитора интегразы (ИИ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDF + 3TC (или FTC) + EFV в виде комбинации фиксированных доз рекомендуется как предпочтительный вариант начальной АРТ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). • Если комбинация TDF + 3TC (или FTC) + EFV противопоказана или недоступна, рекомендуется один из следующих вариантов: <ul style="list-style-type: none"> ◦ AZT + 3TC + EFV ◦ AZT + 3TC + NVP ◦ TDF + 3TC (или FTC) + NVP (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). <p>НОВОЕ</p> <p>TDF + 3TC (или FTC) + DTG или TDF + 3TC (или FTC) + EFV 400 мг/сутки можно применять как альтернативный вариант начальной АРТ (условная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Во всех странах следует прекратить использовать d4T в схемах терапии первого ряда в связи с его общеизвестным токсическим действием на метаболизм (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artv2013/download/en)</p> |
| 4.4.2 Фиксированные комбинации доз | <p>НОВОЕ</p> <p>Фиксированные комбинации доз и схемы однократного ежедневного приема предпочтительны для антиретровирусной терапии (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> |
| 4.4.3 АРТ первого ряда для подростков | <p>НОВОЕ</p> <p>АРТ первого ряда для подростков должна состоять из двух НИОТ плюс ННИОТ или ИИ:</p> <p>TDF + 3TC (или FTC) + EFV в виде комбинации фиксированных доз рекомендуется как предпочтительный вариант начальной АРТ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>TDF + 3TC (или FTC) + DTG или TDF + 3TC (или FTC) + EFV₄₀₀² можно использовать в качестве альтернативных вариантов начальной АРТ (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Если предпочтительные схемы противопоказаны или недоступны, рекомендуется один из следующих альтернативных вариантов лечения (сильная рекомендация, среднее качество доказательств):</p> <p>ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (или FTC) + NVP</p> |
| 4.4.4 АРТ первого ряда для детей в возрасте от 3 до 10 лет | <p>У детей в возрасте от 3 до < 10 лет базовая комбинация³ НИОТ должна быть одной из перечисленных ниже (в порядке предпочтительности) (условная рекомендация, среднее качество доказательств⁴):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC + 3TC • AZT или TDF + 3TC (или FTC) <p>У детей 3 лет и старше предпочтительным ННИОТ для терапии первого ряда является EFV, а предпочтительной альтернативой является NVP (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |

¹ В том числе беременные и кормящие женщины (дополнительные указания см. во вставке 4.3).

² EFV в меньшей дозе (400 мг/сутки).

³ Базовая схема подразумевает использование двух НИОТ в схеме АРТ (обычно включающей 3 АРВ-препарата)..

⁴ Сила доказательства пересмотрена в 2015 г.

| Глава | Рекомендация |
|--|---|
| 4.4.5 АРТ первого ряда для детей младше 3 лет | <p>У младенцев и детей в возрасте до 3 лет базовая комбинация НИОТ должна включать АВС или AZT + ЗТС (сильная рекомендация, среднее качество доказательств¹).</p> <p>При АРТ первого ряда у всех ВИЧ-инфицированных детей до 3 лет (36 месяцев) следует использовать схему на основе LPV/r, независимо от применения НИОТ в прошлом. Если применять LPV/r невозможно, лечение следует начать со схемы на основе NVP (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Если можно следить за вирусной нагрузкой, у детей 3-летнего возраста можно рассмотреть вариант замены LPV/r на EFV после достижения вирусологической супрессии (условная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>У ВИЧ-инфицированных младенцев и детей до 3 лет в качестве варианта лечения при возникновении ТБ на фоне АРТ с NVP или LPV/r рекомендуется использовать схему АВС + ЗТС + AZT. После того как терапия ТБ завершена, эту схему следует прекратить и возобновить начальную схему лечения (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> |
| 4.4.7 Профилактика у младенцев | <p>НОВОЕ</p> <p>Младенцы, родившиеся от матерей с ВИЧ-инфекцией, у которых высок риск заражения ВИЧ² должны получать двухкомпонентную профилактику AZT (два раза в день) и NVP (один раз в день) в течение первых 6 недель жизни, независимо от того, получают они грудное или искусственное вскармливание (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>НОВОЕ</p> <p>Дети, находящиеся на грудном вскармливании, у которых высок риск заражения ВИЧ, а также дети, у которых контакт с ВИЧ был впервые установлен в послеродовом периоде, должны продолжать профилактику еще в течение 6 недель (всего 12 недель, младенческая профилактика) с использованием либо AZT (два раза в день) и NVP (один раз в день), либо только NVP (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Младенцам от матерей, которые получают АРТ и кормят грудью, следует проводить младенческую профилактику NVP ежедневно в течение 6 недель. Если младенцы находятся на искусственном вскармливании, то младенческая профилактика должна продолжаться 4-6 недель с использованием NVP ежедневно (или AZT два раза в день) (сильная рекомендация, среднее качество доказательств для младенцев на грудном вскармливании; сильная рекомендация, низкое качество доказательств для младенцев только на искусственном вскармливании).</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en)</p> |
| 4.4.8 Вскармливание младенцев в контексте ВИЧ-инфекции | <p>Национальные или местные органы здравоохранения должны принять решение относительно того, будут ли службы здравоохранения преимущественно рекомендовать женщинам с установленной ВИЧ-инфекцией кормить грудью на фоне АРТ³ или же избегать грудного вскармливания как такового.</p> <p>Если национальные регуляторные органы решат, что службы охраны здоровья матери и ребенка будут преимущественно рекомендовать и поощрять грудное вскармливание на фоне антиретровирусного лечения, что максимально повысит шансы младенцев, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, на выживание без ВИЧ, ВИЧ-инфицированные матери должны кормить своих детей исключительно грудью на протяжении первых 6 месяцев жизни, после чего вводятся соответствующие прикормы, и грудное вскармливание продолжается на протяжении первых 12 месяцев жизни.⁴ Грудное вскармливание следует прекратить лишь после того, как ребенок сможет получать достаточно питательную и безопасную пищу без грудного молока (сильная рекомендация, высокое качество доказательств для первых 6 месяцев; низкое качество доказательств для 12 месяцев).</p> <p>Руководство по ВИЧ-инфекции и вскармливанию младенцев, 2010 г. Принципы и рекомендации по вскармливанию младенцев в контексте ВИЧ-инфекции; краткий обзор доказательств Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en)</p> |

¹ Сила доказательства пересмотрена в 2015 г.

² К группе высокого риска относят следующих младенцев:

- у матерей которых установлена ВИЧ-инфекция, и они к моменту родоразрешения получили АРТ менее четырех недель; или
- у матерей которых установлена ВИЧ-инфекция, а вирусная нагрузка > 1000 копий/мл в течение четырех недель перед родоразрешением, если есть данные о вирусной нагрузке; или
- у матерей которых ВИЧ-инфекция случайно обнаружена во время беременности или грудного вскармливания; или
- со статусом ВИЧ-экспозиции, впервые установленным в послеродовом периоде, при наличии отрицательного результата пренатального ВИЧ-тестирования или без него.

³ Все живущие с ВИЧ женщины подходят для начала АРТ, независимо от количества клеток CD4.

⁴ Младенцам, инфицированным ВИЧ, полезно длительное грудное вскармливание, которое должно продолжаться так долго, как это возможно и приемлемо для женщины

| Глава | Рекомендация |
|---|--|
| 4.5 Мониторинг ответа на АРТ и выявление неудачи лечения | |
| 4.5.1 Лабораторный мониторинг до и после начала АРТ | <p>НОВОЕ</p> <p>Рутинный мониторинг вирусной нагрузки можно проводить через 6 месяцев, через 12 месяцев, а затем каждые 12 месяцев, если пациент на фоне АРТ находится в стабильном состоянии, для того чтобы синхронизировать его с обычным мониторингом и извещением о результатах обследования¹ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>НОВОЕ</p> <p>В условиях, когда возможен рутинный мониторинг вирусной нагрузки, можно прекратить мониторинг количества клеток CD4 при стабильном состоянии на фоне АРТ и неопределяемой вирусной нагрузке² (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Для мониторинга предпочтительно использовать вирусную нагрузку, позволяющую установить и подтвердить неудачу лечения (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Вирусологическая неудача определяется как стойкое выявление вирусной нагрузки на уровне выше 1000 копий/мл (два последовательных измерения вирусной нагрузки с интервалом в 3 месяца при поддержке приверженности лечению между измерениями) как минимум через 6 месяцев после начала новой схемы АРТ.</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en)</p> <p>НОВОЕ</p> <p>Для определения вирусной нагрузки ВИЧ можно использовать сухие мазки цельной крови венозного или капиллярного происхождения. Для определения вирусологической неудачи при использовании сухих мазков крови пороговым значением считается 1000 копий/мл, как и при тестировании плазмы^с (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| 4.8 На какую схему АРТ переходить (второй и третий ряд) | |
| 4.8.1 АРТ второго ряда для взрослых и подростков | <p>АРТ второго ряда для взрослых пациентов должна состоять из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) плюс ингибитора протеазы (ИП), усиленного ритонавиром.</p> <p>Рекомендуется следующая последовательность вариантов НИОТ для терапии второго ряда.</p> <ul style="list-style-type: none"> • После неудачи схемы первого ряда на основе TDF + 3TC (или FTC) в составе терапии второго ряда в качестве основы НИОТ следует применять AZT + 3TC. • После неудачи схемы первого ряда на основе AZT или d4T + 3TC в рамках терапии второго ряда в качестве основы НИОТ следует применять TDF + 3TC (или FTC). <p>Базовая терапия НИОТ в виде комбинации фиксированных доз является предпочтительной (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Термостабильные фиксированные комбинации ATV/r и LPV/r являются предпочтительными схемами усиленной ИП-терапии при АРТ второго ряда (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>НОВОЕ</p> <p>Термостабильная комбинация фиксированных доз DRV/r может быть альтернативным вариантом усиленной схемы ИП при АРТ второго ряда (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>НОВОЕ</p> <p>Комбинация RAL плюс LPV/r может служить альтернативным вариантом АРТ второго ряда (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |

¹ Тестирование вирусной нагрузки следует проводить вскоре после начала АРТ (в течение 6 месяцев), через 12 месяцев и затем как минимум каждые 12 месяцев для выявления неудачи лечения. Если рутинное определение вирусной нагрузки невозможно, для диагностики неудачи лечения можно использовать уровень клеток CD4 и клинический мониторинг, с направленным определением вирусной нагрузки для подтверждения вирусологической неудачи, если это возможно.

² Согласно определению ВОЗ, пациенты находятся в стабильном состоянии на фоне АРТ при соблюдении следующих критериев: АРТ не менее 1 года, отсутствие активных заболеваний или беременности, хорошее понимание необходимости пожизненной приверженности лечению и доказательства успешного лечения (вирусная нагрузка ниже 1000 копий/мл при двух измерениях подряд). В данном руководстве рекомендации по предоставлению медицинских услуг (глава 6 «Предоставление услуг») включают дополнительный критерий: отсутствие нежелательных лекарственных реакций, требующих постоянного мониторинга, однако к данной рекомендации это не относится..

| Глава | Рекомендация |
|--------------------------------|--|
| 4.8.2 АРТ второго ряда у детей | <p>НОВОЕ</p> <p>После неудачи терапии первого ряда на основе LPV/r дети младше 3 лет должны быть переведены на схему второго ряда на основе RAL (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> |
| | <p>НОВОЕ</p> <p>После неудачи терапии первого ряда на основе LPV/r дети старше 3 лет должны быть переведены на схему второго ряда, содержащую два НИОТ плюс EFV или RAL (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> |
| | <p>После неудачи терапии первого ряда на основе ННИОТ дети должны быть переведены на усиленную схему ИП. Предпочтительны LPV/r или ATV/r (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> |
| | <p>После неудачи терапии первого ряда, включающей ABC или TDF + 3TC (или FTC), предпочтительным вариантом базовой терапии НИОТ второго ряда является схема AZT + 3TC (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| | <p>После неудачи терапии первого ряда, включающей AZT или d4T + 3TC (или FTC), предпочтительным вариантом базовой терапии НИОТ для АРТ второго ряда является схема ABC или TDF + 3TC (или FTC) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| 4.8.3 АРТ третьего ряда | <p>В рамках национальных программ следует разработать принципы АРТ третьего ряда (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Схемы третьего ряда должны включать новые препараты с минимальным риском перекрестной устойчивости к ранее использованным схемам, такие как ИИ и ННИОТ второго поколения и ИП (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Пациенты с неудачей терапии второго ряда, для которых нет новых АРВ-препаратов, должны продолжить лечение по переносимой схеме (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en)</p> |

| Глава | Рекомендация |
|--|--|
| 5. КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ПРОФИЛАКТИКА, СКРИНИНГ И ВЕДЕНИЕ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ КОИНФЕКЦИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ | |
| 5.2 Профилактика, скрининг и ведение распространенных коинфекций | |
| 5.2.1 Профилактика ко-тримоксазолом | <p>Профилактика ко-тримоксазолом рекомендована взрослым пациентам (включая беременных женщин) с тяжелой или продвинутой клинической стадией ВИЧ-инфекции (стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ) и/или с количеством CD4 \leq350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <ul style="list-style-type: none"> В условиях высокой распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций (ТБИ) профилактику ко-тримоксазолом следует начинать независимо от количества клеток CD4 или стадии заболевания по классификации ВОЗ (условная рекомендация, среднее качество доказательств). Профилактика ко-тримоксазолом может быть прекращена у взрослых (включая беременных женщин) с ВИЧ-инфекцией со стабильным клиническим состоянием на фоне АРТ, с признаками восстановления иммунитета и снижения вирусной нагрузки (условная рекомендация, низкое качество доказательств). В условиях высокой распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций профилактику ко-тримоксазолом следует продолжать независимо от количества клеток CD4 и стадии заболевания по классификации ВОЗ (условная рекомендация, среднее качество доказательств). <p>Рутинная профилактика ко-тримоксазолом должна проводиться у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с активной формой ТБ независимо от количества клеток CD4 (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Профилактика ко-тримоксазолом рекомендуется у младенцев, детей и подростков с ВИЧ-инфекцией независимо от клинических проявлений и состояния иммунной системы. Приоритет следует отдавать всем детям младше 5 лет независимо от количества клеток CD4 или клинической стадии заболевания, а также детям с тяжелой или продвинутой клинической стадией ВИЧ-инфекции (клиническая стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ) и/или с количеством CD4 \leq350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <ul style="list-style-type: none"> В условиях высокой распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций профилактику ко-тримоксазолом следует продолжать до взрослого возраста независимо от того, проводится ли АРТ (условная рекомендация, среднее качество доказательств). В условиях низкой распространенности как малярии, так и бактериальных инфекций профилактику ко-тримоксазолом может быть прекращена у детей 5 лет и старше в клинически стабильном состоянии и/или достигших вирусологической супрессии на фоне АРТ длительностью как минимум 6 месяцев, при условии, что количество CD4 составляет $>$350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств). <p>Профилактика ко-тримоксазолом рекомендована для ВИЧ-экспонированных младенцев в возрасте 4-6 недель; ее следует продолжать до тех пор, пока ВИЧ-инфекция не будет исключена по результатам соответствующего возраста теста на ВИЧ для постановки окончательного диагноза после полного прекращения грудного вскармливания (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>Руководство по постконтактной профилактике ВИЧ и профилактике ВИЧ-ассоциированных инфекций ко-тримоксазолом у взрослых, подростков и детей: рекомендации с позиций общественного здравоохранения – дополнение от декабря 2014 г. к сводному руководству по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции от 2013 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en)</p> |
| 5.2.2 Туберкулез | <p>В качестве первоначального диагностического теста у взрослых и у детей с подозрением на ВИЧ-ассоциированный ТБ или ТБ с множественной лекарственной устойчивостью следует использовать метод Xpert MTB/RIF вместо стандартной микроскопии, культурального исследования и теста на лекарственную чувствительность (сильная рекомендация, взрослые: высокое качество доказательств; дети: очень низкое качество доказательств).</p> <p>Методу Xpert MTB/RIF следует отдать предпочтение перед стандартной микроскопией и культуральным исследованием как первоначальному диагностическому тесту для образцов спинномозговой жидкости у пациентов с подозрением на ТБ-менингит (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>Метод Xpert MTB/RIF можно использовать вместо обычных методов (включая стандартную микроскопию, культуральное или гистопатологическое исследование) при тестировании отдельных нереспираторных образцов (лимфатических узлов и других тканей) у пациентов с подозрением на внелегочный ТБ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>Метод Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного ТБ у взрослых и детей: обновленная стратегия ВОЗ. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_policyupdate/en).</p> |

| Глава | Рекомендация |
|--|--|
| | <p>За исключением случаев, особо описанных ниже и касающихся ВИЧ-инфицированных людей с низким числом клеток CD4 или тяжелобольных¹ метод ИФА мочи на липоарабиноманнан (LF-LAM) не следует использовать для диагностики ТБ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Метод LF-LAM можно использовать как вспомогательный метод диагностики активного ТБ у госпитализированных живущих с ВИЧ взрослых пациентов с признаками и симптомами ТБ (легочного и/или внелегочного), при числе CD4 \leq 100 клеток/мм³, или тяжелобольных независимо от числа клеток CD4 или с неизвестным уровнем (условная рекомендация, низкое качество доказательств).²</p> <p>LF-LAM не следует использовать для скрининга активного ТБ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Использование ИФА мочи с липоарабиноманнаном (LF-LAM) для диагностики и скрининга активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: стратегическое руководство. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf).</p> <p>Пациенты с ТБ и положительным ВИЧ-статусом и пациенты с ТБ, живущие в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции, должны получить курс лечения рифампицином продолжительностью не менее 6 месяцев. Оптимальная кратность введения препарата — ежедневно на этапах интенсивной и продолженной терапии (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Стратегия ВОЗ по совместным усилиям против распространения ТБ/ВИЧ-инфекции: руководство для разработчиков национальных программ и других заинтересованных лиц. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en).</p> |
| Профилактическая терапия изониазидом (ПТИ) | <p>Взрослых людей и подростков, живущих с ВИЧ, нужно обследовать по клиническому алгоритму; при полном отсутствии таких симптомов, как кашель, лихорадка, снижение массы тела или ночная потливость, активный ТБ маловероятен; таким пациентам следует предлагать ПТИ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых результат кожной туберкулиновой пробы (КТП) неизвестен или положителен, и которые вряд ли имеют активный ТБ, должны получить не менее 6-месячного курса ПТИ в рамках комплексного лечения ВИЧ-инфекции. ПТИ не зависит от степени иммуносупрессии и должна проводиться в том числе на фоне АРТ, уже получавшим лечение по поводу ТБ и беременным женщинам (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых результат кожной туберкулиновой пробы неизвестен или положителен, и у которых достоверно исключена активная ТБ-инфекция, должны получить не менее 36-месячного курса ПТИ. ПТИ должна проводиться у таких лиц независимо от того, получают они АРТ или нет. ПТИ следует также проводить независимо от степени иммуносупрессии, предшествующего лечения ТБ в анамнезе и наличия беременности (условная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Дети, живущие с ВИЧ, у которых не наблюдается ухудшения прибавки массы тела, лихорадки или кашля, вряд ли страдают активным ТБ. Дети, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается плохая прибавка массы тела, лихорадка или кашель, либо контактировавшие с ТБ в анамнезе, возможно, больны ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания. Если обследование не выявило ТБ, им следует предложить профилактическое лечение с использованием изониазида независимо от их возраста (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Живущие с ВИЧ дети старше 12 месяцев, у которых вряд ли имеется активная ТБ на основании отсутствия симптомов, и которые не контактировали с ТБ, должны получить ПТИ (10 мг/кг в сутки) в течение 6 месяцев в рамках комплексной профилактики и лечения ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> |

¹ Тяжелым состоянием считают наличие четырех опасных признаков: частота дыхания >30 в 1 мин, температура $>39^{\circ}\text{C}$, частота сердечных сокращений >120 в 1 мин и неспособность ходить без посторонней помощи.

² Эта рекомендация относится также к живущим с ВИЧ взрослым, находящимся на амбулаторном лечении и имеющим признаки и симптомы ТБ (легочного и/или внелегочного), у которых число CD4 \leq 100 клеток/мм³, или пациентам в тяжелом состоянии независимо от количества клеток CD4 или при неизвестном их количестве, на основании обобщения данных от госпитализированных пациентов. Эта рекомендация относится также к живущим с ВИЧ детям, имеющим признаки и симптомы ТБ (легочного и/или внелегочного), на основании обобщения данных от взрослых пациентов, хотя данные весьма ограничены и вызывают сомнения из-за низкой специфичности анализа LF-LAM у детей.

| Глава | Рекомендация |
|---|--|
| | <p>Среди живущих с ВИЧ детей в возрасте до 12 месяцев 6-месячную ПТИ должны получать только контактировавшие с больным ТБ и прошедшие обследование на ТБ (с использованием специальных методов), если обследование не обнаружило признаков ТБ-инфекции (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Все дети, живущие с ВИЧ, после успешного завершения курса лечения ТБ должны получать ПТИ еще 6 месяцев (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Руководство по интенсификации выявления случаев туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у живущих с ВИЧ людей в условиях ограниченных ресурсов. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).</p> |
| <p>Контроль инфекционных заболеваний</p> | <p>Административные аспекты (комитет по контролю инфекций на уровне учреждений и протоколы контроля)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Действующая система сортировки для выявления людей с ТБ подозрением на него и максимально быстрого выполнения экспресс-диагностики, например Xpert MTB/RIF. • Отделение людей с подозреваемым или подтвержденным ТБ. • Соблюдение этикета кашля и гигиены органов дыхания. • Минимизация сроков пребывания в учреждениях здравоохранения (например, за счет патронажа в местном сообществе.) <p>(все административные рекомендации: сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Медицинские работники и лица, осуществляющие уход</p> <ul style="list-style-type: none"> • Информировать и побуждать медицинских работников с симптомами ТБ пройти диагностическое обследование на ТБ, а также ВИЧ-тестирование и консультирование. • Предоставить ВИЧ-положительным работникам комплексное лечение (АРТ и профилактическую терапию изониазидом). • Перевести живущих с ВИЧ работников здравоохранения на работу с меньшим риском. <p>(все рекомендации в отношении медицинских работников: сильные рекомендации в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и условные — при низкой распространенности ВИЧ; высокое качество доказательств).</p> <p>Использование респираторов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медицинским работникам, осуществляющим уход за пациентами с инфекционным ТБ (подозреваемым или подтвержденным), следует предоставлять защитное оборудование (маски-респираторы, соответствующие стандартам N95, установленным CDC/NIOSH, или стандартам FFP2, сертифицированным CE, либо превосходящие эти стандарты) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). <p>Окружающие условия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вентиляция (естественная и/или механическая) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). • Герметичное ультрафиолетовое облучение верхней части помещений (условная рекомендация, низкое качество доказательств). <p>Рекомендации ВОЗ по контролю ТБ-инфекции в учреждениях здравоохранения, закрытых коллективах и домохозяйствах. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2009 (http://www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en).</p> |
| <p>ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекция</p> | <p>Начинать антиретровирусную терапию рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным пациентам, страдающим ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, требующим второй линии противотуберкулезных препаратов, независимо от количества клеток CD4, как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>Руководство по программному ведению туберкулеза с лекарственной устойчивостью: обновление от 2011 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (http://www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en).</p> |
| <p>5.3.2 Криптококковая инфекция</p> <p>Диагностика криптококкоза</p> | <p>Предпочтительным методом диагностики является незамедлительное проведение спинномозговой пункции с измерением давления открытия СМЖ и выполнение экспресс-теста на определение криптококкового антигена (CrAg) в СМЖ или сыворотке крови (LA или LFA) (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> |

| Глава | Рекомендация |
|--|--|
| Профилактика криптококкоза | <p>Рутинная противогрибковая первичная профилактика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных с уровнем CD4-клеток менее 100 клеток/мм³ и при отрицательном результате анализа на CrAg или при неизвестном CrAg-статусе до начала ART не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда начало ART, скорее всего, будет отложено на длительный срок (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>Рассмотреть вопрос о рутинном скрининге на CrAg в сыворотке или плазме до начала ART с последующим упреждающим противогрибковым лечением при CrAg-положительном статусе для замедления развития криптококковой инфекции можно в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) у пациентов с уровнем CD4 менее 100 клеток/мм³; и б) если в популяции также высока распространенность (>3%)¹ криптококковой антигенемии (условная рекомендация, низкое качество доказательств). <p>Рутинный скрининг на CrAg у подростков и детей, ранее не получавших ART, с упреждающей противогрибковой терапией при положительном результате анализа на CrAg, до начала ART не рекомендуется (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| Схемы противогрибковой терапии на этапе индукции, консолидации и поддерживающего лечения | <p>В индукционной фазе лечения ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей с криптококковым заболеванием (менингеальной или диссеминированной неменингеальной формами) рекомендуется использовать указанные ниже двухнедельные противогрибковые схемы (в порядке предпочтительности):</p> <ul style="list-style-type: none"> а) амфотерицин В плюс флуцитозин (сильная рекомендация, высокое качество доказательств); б) амфотерицин В плюс флуконазол (сильная рекомендация, среднее качество доказательств); в) Короткий курс амфотерицина В (5-7 дней) + флуконазол в высоких дозах (до завершения 2-недельной индукции), если минимальный комплекс (предварительная гидратация и восполнение электролитов, а также мониторинг и контроль токсичности) не может осуществляться на всем протяжении 2-недельного периода индукции (условная рекомендация, низкое качество доказательств); г) флуконазол в высокой дозе плюс флуцитозин, если амфотерицин В недоступен (условная рекомендация, низкое качество доказательств); д) только флуконазол в высокой дозе, если амфотерицин В недоступен (условная рекомендация, низкое качество доказательств). <p>В качестве консолидирующей фазы лечения ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей с криптококковым менингитом или диссеминированной неменингеальной формой рекомендуется применение следующих 8-недельных режимов противогрибковой терапии:</p> <p>флуконазол 400-800 мг в сутки после двухнедельной индукции амфотерицином В (6-12 мг/кг в сутки до 400-800 мг в сутки, если возраст пациента менее 19 лет);</p> <p>флуконазол 800 мг в сутки после индукционной терапии коротким курсом амфотерицина В или после индукции флуконазолом (флуконазол 12 мг/кг в сутки до 800 мг в сутки, если возраст пациента менее 19 лет).</p> <p>Для поддерживающей терапии криптококкоза у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, подростков и детей рекомендуется прием флуконазола внутрь в дозе 200 мг в сутки (6 мг/кг в сутки, до 200 мг в сутки, если возраст пациента менее 19 лет) (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).</p> <p>При локализованном неменингеальном поражении или у пациентов с изолированным положительным результатом анализа на CrAg в сыворотке (если активный криптококковый менингит исключен): рекомендуется флуконазол 800 мг в сутки (или 12 мг/кг в сутки, если возраст пациента менее 19 лет) в течение двух недель, затем 400 мг в сутки (или 6 мг/кг в сутки до 400-800 мг в сутки, если возраст пациента менее 19 лет) в течение 8 недель и непрерывное поддерживающее лечение флуконазолом в дозе 200 мг в сутки. Оптимальный режим противогрибковой терапии в этой группе еще предстоит определить (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |

¹ Порог распространенности, выше которого скрининговые мероприятия экономически эффективны, составляет 1% с использованием LFA (Meya D, Rajasingham R, Rolles M, Birkenkamp K, Boulware D. Cost benefit of integrating cryptococcal antigen screening and preemptive treatment into routine HIV care. В издании: Международная конференция по СПИДу, Вашингтон, Колумбия, 22-27 июля 2012 г. [тезисы №М0АВ0102]). Вероятно, экономически эффективный порог распространенности зависит от стоимости используемой антигенной тест-системы (латекс-агглютинация [LA] или LFA) и стоимости лекарственной терапии.

| Глава | Рекомендация |
|--|---|
| Профилактика, мониторинг и контроль токсичности амфотерицина В | У ВИЧ-инфицированных взрослых людей, получающих схему на основе амфотерицина В для лечения криптококковой инфекции, рекомендуется использовать минимальный комплекс мер по предотвращению, мониторингу и контролю токсичности для минимизации серьезных токсических эффектов (гипокалиемии и нефротоксичности) амфотерицина В (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). |
| Сроки начала проведения АРТ | <p>У ВИЧ-инфицированных пациентов с криптококковым менингитом не рекомендуется немедленно начинать АРТ, учитывая высокий риск воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ; IRIS), который может оказаться опасным для жизни (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>У ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей с недавно установленным диагнозом криптококкового менингита следует отложить начало АРТ до появления признаков стойкого клинического ответа на противогрибковую терапию, и после 4 недель индукции и консолидационного лечения амфотерицином В в комбинации с флуцитозином или флуконазолом или после 4–6 недель лечения высокими дозами перорального флуконазола для индукции и консолидации (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| Отмена поддерживающей терапии азолами (вторичная профилактика) | <p>У ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков с успешно леченным криптококкозом (менингеальным и неменингеальным) прекращать поддерживающую противогрибковую терапию рекомендуется на основании следующих критериев:</p> <p>а) невозможность мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ: если пациенты находятся в стабильном состоянии и привержены АРТ и поддерживающей противогрибковой терапии на протяжении не менее 1 года, и уровень CD4 у них выше или равен 200 клеток/мм³ (два измерения с интервалом 6 месяцев) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств);</p> <p>б) возможность мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ: если пациенты находятся в стабильном состоянии и привержены АРТ и поддерживающей противогрибковой терапии на протяжении не менее 1 года, и уровень CD4 у них выше или равен 100 клеток/мм³ (два измерения с интервалом 6 месяцев), и имеется подавление вирусной нагрузки (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>У детей в возрасте до двух лет, которым было проведено успешное лечение криптококковой инфекции, противогрибковую поддерживающую терапию НЕ следует прекращать (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>У ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 5 лет, прошедших успешное лечение криптококковой инфекции (менингеальной и неменингеальной форм), отмена противогрибковой поддерживающей терапии рекомендуется в том случае, если ребенок находится в стабильном состоянии и привержен АРТ и поддерживающей противогрибковой терапии на протяжении не менее 1 года, причем процент CD4 клеток у него выше 25%, или абсолютное количество CD4 больше или равно 750 клеток/мм³ (два измерения с интервалом 6 месяцев) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Поддерживающую терапию криптококковой инфекции не следует прекращать у детей в возрасте до двух лет (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Поддерживающую терапию криптококкоза следует возобновить, если уровень CD4 снижается до 100 клеток/мм³ и ниже у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков (или уровень CD4 ниже или равен 25% или 750 клеток/мм³ у детей в возрасте от 2 до 5 лет), или если развивается клинический эпизод, соответствующий 4-й стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ, независимо от возраста пациента (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Краткие рекомендации: диагностика, профилактика и ведение криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных взрослых людей, подростков и детей. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en).</p> |

| Глава | Рекомендация |
|--|--|
| 5.3 Профилактика, скрининг и ведение других сопутствующих заболеваний и у людей, живущих с ВИЧ, и оказание им долгосрочной помощи | |
| НОВОЕ 5.3.1 Оценка и ведение пациентов с неинфекционными заболеваниями | Оценка и контроль сердечно-сосудистого риска должны проводиться у всех живущих с ВИЧ по стандартным протоколам, рекомендованным для населения в целом ¹ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). |
| НОВОЕ 5.3.2 Оценка и ведение депрессии у людей, живущих с ВИЧ | Оценка и ведение депрессии необходимо включить в комплекс услуг по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции для всех людей, живущих с ВИЧ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). |

¹ Протокол WHO PEN относится к скринингу на ССЗ для следующих групп населения: возраст >40 лет, курильщики, наличие гипертонии или сахарного диабета, окружность талии более 90 см у женщин и более 110 см у мужчин, сахарный диабет или ранние ССЗ в семейном анамнезе (www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en).

| Глава | Рекомендация |
|---|---|
| 6. ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ УСЛУГ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ | |
| 6.4 Преемственность между тестированием на ВИЧ и включением в систему лечения и помощи | |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.4.1 Вмешательства для обеспечения своевременного вовлечения в систему лечения и помощи</p> | <p>После установления диагноза ВИЧ-инфекции следует предложить пациенту ряд вспомогательных вмешательств для своевременного вовлечения всех живущих с ВИЧ в систему лечения и помощи (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Перечисленные ниже вмешательства повышают эффективность вовлечения в систему лечения и помощи после установления диагноза ВИЧ-инфекции.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Последовательные вмешательства, сокращающие время между установлением диагноза и началом лечения, в том числе: 1) интенсификация связей с системой лечения; 2) поддержка при раскрытии ВИЧ-статуса; 3) отслеживание пациентов; 4) подготовка персонала к оказанию многочисленных услуг; и 5) последовательные услуги (среднее качество доказательств); • поддержка равных (со стороны живущих с ВИЧ)¹ и ориентирование для обеспечения преемственности между этапами (среднее качество доказательств); и • улучшение качества за счет мер обеспечения преемственности между этапами (низкое качество доказательств). |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.4.2 Анализ количества клеток CD4 по месту оказания помощи</p> | <p>Анализ количества клеток CD4 по месту оказания помощи позволяет выявить пациентов, нуждающихся в первоочередном включении в систему лечения и начале АРТ (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.4.3 Связи с лабораториями</p> | <p>Для скорейшего принятия мер по результатам ранней диагностики у младенцев и другим важнейшим лабораторным результатам можно передавать результаты анализов в электронном виде (условная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.5 Удержание пациента в системе лечения и помощи</p> | <p>Программы должны предусмотреть поддержку людей, живущих с ВИЧ, со стороны сообщества для лучшего удержания в системе лечения ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Перечисленные ниже вмешательства на уровне местного сообщества способствуют удержанию пациентов в системе лечения и помощи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • комплекс вмешательств на уровне сообщества² (для детей — низкое качество, для взрослых — очень низкое качество доказательств) • клубы повышения приверженности³ (среднее качество доказательств) • дополнительные мероприятия для лиц с высоким риском (очень низкое качество доказательств). |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.6 Приверженность лечению</p> | <p>Лицам, получающим АРТ, следует предоставлять вмешательства по поддержанию приверженности (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Перечисленные ниже вмешательства способствуют приверженности лечению и вирусологической супрессии.</p> <ul style="list-style-type: none"> • консультирование равными консультантами (среднее качество доказательств); • текстовые сообщения, присылаемые на мобильный телефон (среднее качество доказательств); • напоминающие устройства (среднее качество доказательств); • когнитивно-поведенческая терапия (среднее качество доказательств); • тренинг поведенческих навыков/тренинг приверженности лечению (среднее качество доказательств); • комбинации фиксированных доз и схемы приема препаратов один раз в день (среднее качество доказательств). |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.7 Частота визитов</p> | <p>При стабильном состоянии на фоне АРТ рекомендуется меньшая частота визитов в клинику (через 3–6 месяцев) (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).⁴</p> <p>При стабильном состоянии на фоне АРТ рекомендуется меньшая частота визитов для получения лекарств (через 3–6 месяцев) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).⁵</p> |

¹ Поддержка со стороны других живущих с ВИЧ включает в себя консультирование.

² Представители пациентов, лечение и вмешательства с поддержкой со стороны других живущих с ВИЧ, обеспечивающие приверженность лечению и психосоциальную поддержку в сообществе.

³ Поддержка со стороны других живущих с ВИЧ, распространение АРВ-препаратов и оценка неклиническими или непрофессиональными медицинскими работниками.

⁴ Если необходимы регулярные клинические консультации, их следует приурочить к выдаче лекарственных препаратов, чтобы уменьшить кратность визитов..

⁵ Следует оптимизировать систему управления поставками АРВ, чтобы обеспечить доступность и предотвратить нехватку АРВ-препаратов при менее частой выдаче..

| Глава | Рекомендация |
|--|---|
| 6.8 Перераспределение и делегирование обязанностей | <p>НОВОЕ</p> <p>Обученные непрофессиональные медицинские работники под контролем могут отпускать препараты для АРТ взрослым, подросткам и детям, живущим с ВИЧ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Обученный клинический (неврачебный) персонал, акушерки и медицинские сестры могут начинать АРТ первого ряда (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Обученный клинический (неврачебный) персонал, акушерки и медицинские сестры могут проведение АРТ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>Обученные общественные работники здравоохранения под наблюдением отпускать пациентам препараты для АРТ в период между регулярными визитами в клинику (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</p> |
| 6.9 Децентрализация | <p>Децентрализация лечения ВИЧ-инфекции и оказания помощи ВИЧ-инфицированным как способ повышения доступности и удержания пациентов в программе лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • начало АРТ в больнице и продолжение АРТ в периферийных медицинских учреждениях (сильная рекомендация, низкое качество доказательств); • начало и продолжение АРТ в периферийных медицинских учреждениях (сильная рекомендация, низкое качество доказательств); • начало АРТ в периферийных медицинских учреждениях и продолжение АРТ на уровне сообщества (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).¹ <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</p> |
| 6.10 Интеграция и взаимодействие служб | |
| 6.10.1 Предоставление АРТ службами охраны здоровья матери и ребенка | <p>В условиях генерализованной эпидемии следует начинать и продолжать АРТ у беременных и родивших женщин и грудных детей, отвечающих соответствующим критериям², с переводом и направлением, при необходимости, в программу лечения ВИЧ-инфекции и АРТ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</p> |
| 6.10.2 Проведение АРТ в противотуберкулезных учреждениях и противотуберкулезное лечение в учреждениях, оказывающих помощь при ВИЧ-инфекции | <p>При высоком бремени ВИЧ-инфекции и ТБ АРТ следует начинать у живущих с ВИЧ, находящихся в противотуберкулезном учреждении, с последующим направлением в программу лечения ВИЧ-инфекции и АРТ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>При высоком бремени ВИЧ-инфекции и ТБ лечить ТБ у живущих с ВИЧ можно в учреждениях по лечению ВИЧ-инфекции, где был поставлен и диагноз ТБ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</p> |
| 6.10.3 АРТ в учреждениях, проводящих опиоидную заместительную терапию | <p>АРТ следует начать и проводить у соответствующих критериям³ людей, живущих с ВИЧ, там, где проводится опиоидная заместительная терапия (ОЗТ) (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</p> |

¹ Уровень сообщества включает места информационно-разъяснительной деятельности, медицинские пункты, службы помощи на дому и участковые организации. Частота визитов в клинику зависит от состояния здоровья.

² Все живущие с ВИЧ в настоящее время подходят для начала АРТ при любом количестве клеток CD4.

³ Все живущие с ВИЧ в настоящее время подходят для начала АРТ при любом количестве клеток CD4.

| Глава | Рекомендация |
|---|--|
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.10.4 ИППП и планирование семьи в условиях лечения ВИЧ-инфекции</p> | <p>Службы лечения инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и планирования семьи могут быть объединены с учреждениями по лечению ВИЧ-инфекции (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> |
| <p>6.11 Медицинские услуги с учетом особенностей подростков</p> | <p>НОВОЕ</p> <p>Медицинские услуги с учетом особенностей подростков следует внедрять в программу помощи при ВИЧ-инфекции для привлечения к лечению и улучшения его результатов (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).</p> <p>Мероприятия в рамках сообществ могут улучшить приверженность лечению и удержание живущих с ВИЧ подростков в системе лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>Обучение медицинских работников способствует приверженности лечению и удержанию живущих с ВИЧ подростков в системе лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>Подросткам следует разъяснять возможные преимущества и риски разглашения своего ВИЧ-статуса другим людям и помогать принять решение о том, когда, как и кому раскрыть, при необходимости, эту информацию (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).</p> <p>ВИЧ и подростки: руководство по ВИЧ-тестированию, консультированию и лечению подростков, живущих с ВИЧ. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en)</p> |

Положения надлежащей практики

В таблице приведены положения надлежащей практики, установленные Группой по разработке руководств в 2015 году.

| Глава | Положения надлежащей практики |
|--|---|
| <p>НОВОЕ</p> <p>2.5.4 Тестирование на ВИЧ и консультирование по инициативе медицинских работников</p> | <p>В любых эпидемических условиях следует предлагать тестирование на ВИЧ всем без исключения детям, родители которых живут с ВИЧ; если такие дети инфицированы или имеют высокий риск инфицирования в результате грудного вскармливания, следует передать их в соответствующие службы для лечения или профилактики.</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>4.3.6 Ускоренное начало АРТ</p> | <p>Следует приложить усилия к тому, чтобы сократить период времени между установлением диагноза ВИЧ-инфекции и началом АРТ, основываясь на оценке готовности пациента.</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>4.4.6 Профилактика у младенцев</p> | <p>В условиях высокого риска передачи инфекции от матери ребенку, помимо обеспечения дополнительной профилактики для младенца, следует срочно начинать АРТ у всех беременных и кормящих женщин, даже если инфекция выявлена на поздних этапах беременности или после родов, поскольку наиболее эффективным способом предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку является снижение вирусной нагрузки у матери.¹</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>5.3.1 Оценка и ведение сердечно-сосудистых заболеваний</p> | <p>Стратегии профилактики и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет воздействия на модифицируемые факторы риска, такие как артериальное давление, курение, ожирение, неправильное питание и недостаток физической активности, следует применять ко всем людям, живущим с ВИЧ.</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.8 Перераспределение и делегирование обязанностей</p> | <p>Забор крови из пальца для приготовления образцов может осуществлять под контролем обученный нелабораторный персонал.</p> |
| <p>НОВОЕ</p> <p>6.12 Повышение качества работы служб противодействия ВИЧ-инфекции</p> | <p>Программы борьбы с ВИЧ-инфекцией:</p> <ul style="list-style-type: none"> • должны предусматривать медицинское обслуживание, ориентированное на людей, и быть организованы с учетом потребностей здравоохранения, предпочтений и ожиданий людей и сообществ, при уважительном отношении к отдельным людям, особенно в уязвимых группах населения, с привлечением пациентов и их семей к активному участию в собственном лечении за счет принятия информированных решений; • предоставлять безопасные, приемлемые и адекватные клинические и неклинические услуги своевременно с целью снижения заболеваемости и смертности от ВИЧ-ассоциированных причин и в целом улучшения здоровья и повышения качества жизни; • способствовать эффективному и бережливому расходованию ресурсов. |

¹ Следует приложить все усилия к тому, чтобы выявлять живущих с ВИЧ беременных женщин достаточно рано, чтобы избежать профилактики, сопряженной с высоким риском.

ВВЕДЕНИЕ

1

| | | |
|------------|---------------------------------------|----|
| 1.1 | Контекст | 2 |
| 1.2 | Цели | 3 |
| 1.3 | Целевая аудитория | 3 |
| 1.4 | Руководящие принципы | 3 |
| 1.5 | Методы создания руководства | 4 |
| 1.6 | Структура руководства | 12 |

1 ВВЕДЕНИЕ

1.1 Контекст

В настоящем руководстве даны указания по диагностике инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), системы медицинского обслуживания людей, живущих с ВИЧ, и использования антиретровирусных (АРВ) препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Они структурированы в рамках континуума услуг по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Настоящее издание представляет собой сводное руководство ВОЗ от 2013 года по использованию антиретровирусных препаратов (1), обновленное по результатам тщательного анализа новых подтверждающих доказательств, проведенного в 2015 году.

Несмотря на то, что степень охвата АРТ и внедрения рекомендаций 2013 года в разных странах разная, в 2016 году наблюдается устойчивая тенденция к большей доступности АРВ-препаратов, более раннему началу лечения и расширению применения АРВ-препаратов для профилактики ВИЧ-инфекции. В данном руководстве представлено несколько новых рекомендаций, в том числе о необходимости предоставления пожизненной АРТ всем живущим с ВИЧ детям, подросткам и взрослым, включая живущих с ВИЧ беременных и кормящих женщин, независимо от количества клеток CD4. Кроме того, ВОЗ распространила предшествующие рекомендации по доконтактной профилактике (ДКП) в отдельных ключевых группах населения на все группы населения с частотой ВИЧ-инфицирования более 3/100 человеко-лет.¹ В настоящее время в качестве варианта терапии первого ряда при ограниченных ресурсах рекомендуется новейший класс АРВ-препаратов, а также сниженные дозировки ранее рекомендованного препарата (эфавиренза) для улучшения переносимости.

Внедрение новых рекомендаций и подходов данного руководства в практику на национальном и международном уровне сильно скажется на расстановке приоритетов, финансировании и оказании медицинских услуг в рамках соответствующих программ. Подобно руководству от 2013 года, настоящее руководство дает практические и административные рекомендации для помощи разным странам во внедрении новых подходов, включая рекомендации по эффективной интеграции услуг при ВИЧ-инфекции и других служб и стратегий для оптимизации качества в континууме медицинского обслуживания, включая преемственность, удержание, приверженность лечению и медицинские услуги с учетом особенностей подростков. Важно, что в руководстве по предоставлению медицинских услуг (2016 г., глава 6) подчеркнута необходимость дифференцированного медицинского обслуживания за счет сокращения числа визитов в клинику и распространения АРТ в сообществах. Такие меры помогут странам работать с растущей группой людей со стабильным состоянием на фоне АРТ и снизить нагрузку на людей, получающих лечение, и на учреждения здравоохранения, по мере того как в соответствии с рекомендациями настоящего руководства лечению будут подлежать все больше людей.

¹ С учетом предполагаемого влияния на общественное здоровье включенные в данное руководство новые рекомендации по времени начала АРТ и доконтактной профилактике (ДКП) были опубликованы в сентябре 2015 г. (Руководство о времени начала антиретровирусной терапии и доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>, получена 6 октября 2015 г.).

1.2 Цели

Цели данного руководства:

- дать обновленные, доказательные клинические рекомендации, определяющие подход с позиций общественного здравоохранения к предоставлению АРВ-препаратов для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции во всех возрастных и иных группах населения в рамках континуума помощи при ВИЧ-инфекции; особое внимание уделено условиям ограниченных возможностей и ресурсов системы здравоохранения;
- дать рекомендации по основным практическим и административным вопросам предоставления медицинских услуг, которые необходимо учитывать для повышения доступности услуг, укрепления континуума помощи при ВИЧ-инфекции и дальнейшей интеграции распространения АРВ-препаратов в системы здравоохранения;
- дать методические указания тем, кто принимает решения и занимается планированием на национальном уровне, по вопросам адаптации, расстановки приоритетов и реализации клинических и практических рекомендаций, а также мониторинга их выполнения и влияния.

1.3 Целевая аудитория

В первую очередь руководство предназначено для руководителей национальных программ борьбы с ВИЧ-инфекций. Оно может представлять интерес и для следующих аудиторий:

- национальные консультативные советы по лечению и профилактике ВИЧ-инфекции;
- руководители национальных программ борьбы с туберкулезом;
- руководители национальных программ борьбы с гепатитом;
- руководители служб борьбы с инфекциями, передающимися половым путем;
- руководители программ медицинского обслуживания матерей, новорожденных и детей, сексуального и репродуктивного здоровья;
- врачи и другие работники здравоохранения;
- руководители национальных лабораторных служб;
- люди, живущие с ВИЧ, и организации на базе сообществ; и
- международные и двусторонние агентства и организации, обеспечивающие финансовую и техническую поддержку программ борьбы с ВИЧ-инфекцией в странах с низким и средним уровнем доходов.

1.4 Руководящие принципы

Данное руководство основано на следующих принципах, которые применимы и к реализации рекомендаций:

- Руководство должно способствовать достижению ключевых глобальных и национальных целей в отношении ВИЧ-инфекции на 2016–2021 гг. (2) и реализации «Задач устойчивого развития» (3).
- Руководство основано на подходе с позиций общественного здравоохранения на наращиванию применения АРВ-препаратов наряду с континуумом профилактики, лечения и иной помощи при ВИЧ-инфекции.
- При разработке и реализации рекомендаций следует опираться на права и обязанности живущих с ВИЧ людей, а также принципы GIPA (большее вовлечение людей, живущих с ВИЧ) и MIRA (значимое вовлечение людей, живущих с ВИЧ).

- Помимо укрепления континуума помощи при ВИЧ-инфекции рекомендации руководства требуют реализации с учетом развития более широких систем здравоохранения и предоставления универсального медицинского обслуживания.
- Внедрение рекомендаций должно сопровождаться усилиями по обеспечению и защите прав людей, нуждающихся в услугах системы борьбы с ВИЧ-инфекцией, включая получение информированного согласия на лечение, предотвращение стигматизации и дискриминации при оказании услуг и содействие гендерному равенству.
- Рекомендации данного руководства следует внедрять с учетом местных особенностей, включая эпидемиологию ВИЧ-инфекции, доступность ресурсов, сопутствующие заболевания, тип организации и возможности системы здравоохранения, а также предполагаемую экономическую эффективность.

1.5 Методы создания руководства

1.5.1 Эксперты, внесшие вклад в создание руководства

ВОЗ собрала пять групп для выполнения определенных функций по созданию руководства:

- внутренняя Руководящая группа по разработке руководства ВОЗ координировала процесс создания руководства в целом;
- Центральная группа независимых экспертов осуществляла стратегическое управление процессом создания руководства. Кроме того, члены Центральной группы осуществляли внешний анализ руководства;
- Группа по разработке клинического руководства осуществляла анализ доказательной базы и разработку клинических рекомендаций по диагностике ВИЧ и использованию АРВ-препаратов в целях профилактики и лечения;
- Группа по разработке административного руководства осуществляла анализ доказательной базы и разработку входящих в данное руководство рекомендаций по комплексу мер медицинского обслуживания и компонентам оказываемых услуг;
- Независимая аналитическая группа осуществляла независимый анализ всего документа.

Состав обеих групп по разработке руководства соответствовал процедурам разработки руководств ВОЗ (4). Они включали экспертов по ВИЧ-инфекции, научных исследователей, руководителей программ, эпидемиологов, экспертов по правам человека, представителей отделений Организации Объединенных Наций и представителей общественных организаций и сообществ людей, живущих с ВИЧ. Учитывалось адекватное распределение по регионам и полу. Представители общественных организаций были отобраны путем выдвижения кандидатур; восемь участников были выбраны более чем из 90 заявок. Группа ВОЗ по связям с общественными организациями по вопросам ВИЧ-инфекции участвовала в отборе представителей общественности. Председатели обеих групп по разработке руководства также участвовали в работе Центральной группы в целях обеспечения согласованности действий. Члены Внешней аналитической группы были отобраны с целью обеспечения дополнительного географического представительства.

1.5.2 Конкурирующие интересы

Конфликты интересов регулировались следующим образом.

1. Все независимые участники разработки данного руководства, включая членов Центральной группы, Групп разработки клинического и административного руководства и Внешней аналитической группы, прежде чем приступить к работе над руководством и до начала участия в совещаниях Группы по разработке руководства должны были заполнить форму ВОЗ «Декларация интересов» (DOI). Все участники должны были немедленно информировать ВОЗ в случае изменений этой информации в процессе работы.
2. В соответствии с правилами DOI ВОЗ для экспертов, на веб-сайте ВОЗ, посвященном ВИЧ-инфекции, в течение 14-дневного периода была опубликована краткая биография всех членов Групп по разработке руководств с описанием цели совещаний групп. Публичных комментариев или протестов в отношении членства в группах не было.
3. Заполненные формы DOI были рассмотрены Руководящей группой ВОЗ по разработке руководства в целях контроля раскрытых интересов при использовании антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. В случае выявления того или иного конфликта интересов Руководящая группа ВОЗ по разработке руководства должна была определить, достаточно ли серьезным эти конфликты, чтобы повлиять на объективную экспертную оценку процесса разработки руководства, и дать соответствующие рекомендации. Для обеспечения согласованности действий Руководящая группа ВОЗ по разработке руководства применила критерии оценки серьезности конфликта интересов («Справочник ВОЗ по разработке руководств», (4)).
4. Процедуры управления заявленными конфликтами интересов проходили в соответствии с «Руководством ВОЗ по заявлению конфликта интересов (специалисты)». Конфликты интересов, которые требовали действий Руководящей группы ВОЗ по разработке руководства, возникали в тех случаях, когда эксперты получали финансирование от лица или организации на выполнение первичных исследований, непосредственно связанных с любой из рекомендаций руководства. На совещаниях группы по разработке руководства ограничивали право соответствующих экспертов на участие в дискуссиях и/или дачу рекомендаций в области конфликтов их научных интересов.
5. Все значимые заявленные интересы (х из х для группы по разработке клинического руководства и х из х для группы по разработке административного руководства) обобщены вместе с согласованным планом управления (приложения 1 и 2). Большинство участников Групп по разработке руководств не заявили о значимых конфликтах интересов ни на одном заседании.
6. Все участники Групп по разработке руководства были ознакомлены с заявленными конфликтами интересов, так что группы были осведомлены обо всех существующих конфликтах интересов их членов.
7. Комментарии по руководству, полученные от Независимых экспертных групп, были рассмотрены в связи с интересами, заявленными отдельными членами.
8. Все формы «Декларации о раскрытии интересов» представлены в электронном файле Департамента ВОЗ по ВИЧ/СПИДу и будут храниться в течение 10 лет.

Руководящая группа ВОЗ по разработке руководства признает, что ограничение участия ключевых экспертов проблематично, с учетом значимого вклада фармацевтических компаний в исследования ВИЧ-инфекции и лекарственных препаратов АРВ, а также участия некоторых экспертов в качестве клинических исследователей в соответствующих исследованиях.

Финансирование разработки данного руководства было осуществлено благодаря поддержке Фонда Билла и Мелинды Гейтс, Экстренного плана Президента США по борьбе против СПИДа, Агентства международного развития США и Центров по контролю и профилактике заболеваний США.

1.5.3 Методы синтеза доказательств

Систематический анализ доказательств

Руководящая группа ВОЗ по разработке руководства сформулировала вопросы типа PICO в целях достижения единообразия при разработке систематического обзора. При этом использовались материалы следующих технических консультативных совещаний, прошедших в 2014 и 2015 гг.:

- консультации по лечению ВИЧ-инфекции у подростков (5);
- консультации по новым стратегиям оптимизации лечения в постнатальном периоде: профилактика, вскармливание и диагностика у младенцев;
- конференция №2 по оптимизации применения АРВ-препаратов у детей (6);
- будущее ДКП при комбинированной профилактике ВИЧ-инфекции, ВОЗ и ЮНЭЙДС; Группа разработки дальнейших рекомендаций по использованию ДКП для предотвращения половой передачи ВИЧ и Группа технического консультирования по доконтактной профилактике;
- обзорные консультации по комплексной помощи людям, живущим с ВИЧ (7);
- обзорные консультации по хроническим сопутствующим заболеваниям у людей, живущих с ВИЧ (8);
- обзорные консультации по приоритетным вопросам и необходимым мероприятиям в связи с токсичностью АРВ (9);
- обзорное заседание по использованию вирусной нагрузки и тестирования на CD4 в рамках контроля ВИЧ-инфекции; и
- консультации по повышению качества клинического обслуживания при ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов.

Группы систематического анализа (веб-приложение В) разработали протокол и провели анализ. Для представления результатов анализ было использовано руководство PRISMA для систематических обзоров и метаанализов (10). В веб-приложении В описаны стратегии поиска, оценки качества и синтеза данных для всех систематических обзоров, выполненных в 2015 году. Данные систематических обзоров обобщены и представлены с указанием профиля доказательств по системе GRADE (категории рекомендаций, изучения, разработки и оценки) (11).

Несколько обзоров было выполнено с методом сетевого метаанализа для оценки выводов по сравнительной эффективности вмешательств, в том числе не подлежащих прямому сравнению. Были проведены консультации с рабочей группой ВОЗ по системе GRADE о том, как интерпретировать данные по системе GRADE при оценке общего качества доказательств из этих обзоров.

Точность диагностических тестов определяли методами Cochrane. Были разработаны профили суммы доказательств с использованием адаптированного подхода GRADE после консультации с Аналитическим комитетом ВОЗ по разработке руководств и методологом Группы клинической разработки руководства.

Сравнительная ценность результатов

Перечень потенциальных результатов, представляющих интерес, был предоставлен для ознакомления членам обеих групп по разработке руководства. Членов просили оценить важность в баллах по шкале от 1 (неважно) до 9 (критически важно) с точки зрения живущих с ВИЧ, для того чтобы оценить ценность результатов для пользователей услуг. Среднее значение индексов и вариабельность каждого результата использовались для определения результатов, играющих критическую роль в принятии решений.

Общее качество доказательств

Для оценки общего качества доказательств использовался метод GRADE (таблица 1.1).

Качество доказательств определяется как уверенность в том, что описываемая оценка эффекта сдержит адекватную информацию для построения конкретной рекомендации. Согласно системе GRADE, качество доказательств характеризуется как высокое, среднее, низкое и очень низкое. Рандомизированные контролируемые исследования изначально считают источником доказательств высокого качества, однако категория может быть снижена по нескольким причинам: риск субъективности, несогласованность результатов, косвенные доказательства, неточность или систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов. Обсервационные исследования изначально считают источником доказательств низкого качества, однако уровень доказательности может быть повышен, если эффект от лечения очень велик, если доказательства свидетельствуют о связи между дозой и ответом или все возможные остаточные мешающие факторы уменьшают выраженность наблюдаемого эффекта или усиливают эффект, если никакого эффекта не наблюдалось.

Сила рекомендации отражает степень уверенности Группы по разработке руководства в том, что желательные эффекты рекомендации преобладают над нежелательными эффектами (12). К желательным эффектам (потенциальной пользе) могут относиться положительное влияние на состояния здоровья (например, снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, снижение частоты осложнений и смертности); снижение нагрузки на отдельных лиц и/или на службу здравоохранения; и потенциальная экономия средств для индивидуума, сообщества, программы и/или системы здравоохранения. Нежелательные эффекты (потенциальный вред) включают неблагоприятное влияние на конкретных людей, семьи, сообщества или службу здравоохранения. Под вредным воздействием может подразумеваться использование ресурсов и изменение затрат в случае внедрения рекомендаций; нежелательные клинические исходы (лекарственная резистентность или лекарственная токсичность); и правовые последствия, при которых те или иные варианты действий становятся противозаконными.

Таблица 1.1. Качество доказательств по системе GRADE

| Качество доказательств | Обоснование |
|------------------------|---|
| Высокое | Мы твердо уверены в том, что истинный эффект близок к предполагаемому. |
| Среднее | Мы в достаточной степени уверены в точности оценки эффекта. Однако, несмотря на высокую вероятность того, что истинное значение эффекта соответствует расчетному, оно может существенно отличаться. |
| Низкое | Наша уверенность в точности оценки эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от предполагаемого. |
| Очень низкое | Наша уверенность в точности оценки эффекта низка. Истинный эффект, вероятно, существенно отличается от предполагаемого. |

Сила рекомендаций

Рекомендации могут быть сильными или условными.

Сильная рекомендация означает, что ее авторы уверены в том, что желательные эффекты от реализации этой рекомендации явно превосходят нежелательные эффекты.

Условная рекомендация означает, что, по мнению группы по созданию Руководства, желательные эффекты от реализации этой рекомендации, вероятно, превосходят нежелательные эффекты или близки к ним, но нет уверенности в том, что это относится ко всем ситуациям. Для устранения этих неопределенностей при реализации рекомендаций необходимо использовать механизмы мониторинга и строгой оценки. Это позволит получить новые доказательства, способные изменить соотношение желательных и нежелательных эффектов и определить пути преодоления любых проблем, связанных с реализацией рекомендаций.

Основные источники информации

Моделирование потенциального эффекта

Моделирование данных о последствиях вмешательств служило основой для принятия решений. Причинно-моделирующий анализ сравнения влияния различных критериев начала лечения на показатели смертности и реакцию роста у детей и подростков 5-16 лет подкреплял рекомендацию о времени начала АРТ у детей и подростков. Модели влияния немедленного начала АРТ независимо от уровня клеток CD4 на смертность от ВИЧ-инфекции и передачу ВИЧ в субсахарской Африке внесли вклад в рекомендацию о том, когда начинать АРТ у взрослых.

Кроме того, моделировались преимущества альтернативных подходов к мониторингу лиц, получающих АРТ, включая прогнозирование 1-летней смертности по существующему процентному содержанию Cd4 и количеству клеток CD4 у детей, получающих АРТ. По результатам этой работы появились CD4-критерии для перехода на другое лечение у детей в отсутствие мониторинга вирусной нагрузки. Кроме того, принятию решений способствовало сравнение стоимости и последствий мониторинга вирусной нагрузки с использованием сухого мазка крови и образцов плазмы в странах с низким и средним уровнем доходов.

Использование ресурсов

Цены на лекарственные препараты, входящие в схемы АРТ, были получены при помощи Глобального механизма информирования о ценах ВОЗ: <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/>.

Социальная справедливость и приемлемость

Данные о приемлемости и взглядах пользователей услуг собирали при помощи подхода смешанных методов. Руководящая группа ВОЗ по составлению руководства провела анализ всех вопросов PICO для выявления тех из них, по которым сбор данных от пользователей услуг вносит больший вклад в принятие решений. Пользователями услуг считали живущих с ВИЧ, осуществляющих уход за живущими с ВИЧ детьми и медицинских работников.

Таблица 1.2. Компоненты CERQual, использованные для оценки достоверности данных

| Компонент | Описание |
|-------------------------------------|--|
| Методологические ограничения | Степень выраженности проблем дизайна или проведения первичных исследований, которые повлияли на анализ доказательств. |
| Значимость | Степень применимости совокупных доказательств результата анализа, полученных из первичных исследований, в контексте основного вопроса анализа. |
| Адекватность данных | Общее определение степени многообразия и количества данных в пользу результата анализа. |
| Обоснованность | Обоснованность результата анализа зависит от того, достаточно ли хорошо обоснован результат данными первичных исследований. |

Проведен синтез качественных доказательств по следующим четырем темам: 1) роль токсичности АРВ-препаратов в определении приверженности лечению людей, живущих с ВИЧ; 2) факторы, препятствующие и способствующие вмешательствам по обеспечению преемственности услуг; 3) факторы, препятствующие и способствующие вмешательствам по повышению приверженности АРТ; и 4) факторы, препятствующие и способствующие вмешательствам по лучшему удержанию в программе лечения получающих АРТ. Для оценки достоверности данных, полученных при синтезе качественных доказательств, был использован метод «Достоверности доказательств, полученных при анализе качественных исследований» (CERQual) (13) с использованием четырех факторов (таблица 1.2).

Качественный анализ литературы (опубликованной и неопубликованной) был проведен по следующим темам: 1) время начала АРТ во всех группах населения (включая беременных и кормящих женщин); 2) длительность профилактики у младенцев; 3) ДКП; 4) частота визитов в клинику и выдачи медикаментов; 5) начало АРТ в день тестирования на ВИЧ; 6) передача задач по забору образцов и диагностическому тестированию; и 7) оказание услуг по лечению инфекций, передающихся половым путем, и планированию семьи в клинических учреждениях, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции.

Были проведены консультации с представителями социальных сообществ о времени начала АРТ и использовании тестов вирусной нагрузки для мониторинга состояния живущих с ВИЧ. Семь сообществ людей, живущих с ВИЧ, при поддержке всемирной исследовательской организации провели 24 семинара для оценки приемлемости более раннего начала АРТ у людей, живущих с ВИЧ, лиц, осуществляющих уход, и поставщиков услуг в восьми странах (Индия, Индонезия, Кения, Перу, Португалия, Украина, Замбия и Зимбабве). Дополнительная международная консультация по лечению и медицинскому обслуживанию подростков и ситуационный анализ на уровне учреждений здравоохранения также способствовали укреплению доказательной базы о приемлемости более раннего начала АРТ у подростков.

Общественные организации провели обсуждения в фокус-группах по вопросам ранней постановки диагноза у грудных детей живущих с ВИЧ матерей и матерей, контактировавших с ВИЧ, в Кении, Намибии и Нигерии. Онлайн-опрос о качестве медицинского обслуживания при ВИЧ-инфекции, по мнению живущих с ВИЧ, позволил получить ответы 534 конкретным людям и лег в основу инструкций по качеству медицинского обслуживания, приведенных в главе 6.

Практическая осуществимость

Основой для принятия решений послужили схематичные данные по опыту внедрения системы медицинского обслуживания в разных странах. Данные из программ в Бразилии, Руанде, Таиланде, Уганде и Вьетнаме были представлены Группам по разработке руководства (14). Точку зрения руководителей программ помощи в связи с ВИЧ-инфекцией в трех регионах ВОЗ и выводы из этих тематических дискуссий о практической осуществимости вмешательства выясняли в ходе

качественных интервью и онлайн-опросов.

Кроме того, ВОЗ провела опрос в странах с низким и средним уровнем доходов относительно доступности и использования методов ВИЧ-диагностики (15) и АРВ-препаратов. Решения принимали по результатам встреч с производителями диагностического оборудования (16).

Заседания Групп по разработке руководства

Клиническая и Административная группы по разработке руководства собирались в Женеве (Швейцария) в июне 2015 года для анализа полученных данных и выработки рекомендаций. Административная группа по разработке руководства собиралась после Клинической группы по разработке руководства, так что участники могли учесть практические аспекты реализации решений, принятых на клиническом заседании.

Клиническая группа по разработке руководства рассмотрела доказательства по вопросам PICO от A1.1 до E1.1. Административная группа по разработке руководства рассмотрела доказательства по вопросам PICO от F1.1 до F6.2. Клиническая группа провела дополнительное виртуальное совещание в сентябре 2015 года по двум вопросам PICO, не до конца рассмотренным в июне. На этом совещании присутствовал кворум клинической группы; для достижения консенсуса по рекомендациям был использован подход «круглого стола». Затем по электронной почте все члены клинической группы выразили согласие с рекомендациями, сформулированными в ходе виртуальной дискуссии.

На этих заседаниях были представлены систематические обзоры и таблицы доказательств для принятия решений, подготовленные согласно процедуре GRADE (таблица 1.3). Модератором дискуссии был соответствующий методист. В веб-приложении А представлены все таблицы доказательств для принятия решений, включая таблицы профилей доказательств по системе GRADE по всем вопросам PICO, приведших к появлению рекомендации.

Группы по разработке руководства принимали решения по принципу консенсуса. Клиническая группа по разработке руководства дополнительно голосовала по вопросу о том, когда начинать АРТ у взрослых, в отношении силы рекомендации (решение большинством голосов в 70%). Другие голосования по вопросу о силе или направленности рекомендаций не проводились.

Положения надлежащей практики

Положения, относящиеся к надлежащей практике, формулировались в тех случаях, когда Группы по разработке руководства считали, что положительные эффекты существенно преобладают над любыми нежелательными последствиями. Во многих случаях при этом учитывали множество непрямых доказательств с непрямыми сравнениями в пользу принятия решения. Используются принципы разработки положений надлежащей практики (17). Формальные методы GRADE к этим положениям не применялись. В тех случаях, когда ссылки на эти положения были получены из других руководств (часто называемые принципами надлежащей практики или стандартной практикой), указан источник ссылки.

Таблица 1.3. Критерий включения доказательств в таблицы принятия решений

| Сфера применения | Обоснование |
|------------------------------------|---|
| 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 учитывать то, как люди сами оценивают различные положительные и отрицательные результаты (исходы) вмешательства в сопоставлении друг с другом. |
| Финансовые и другие затраты | Необходимо проанализировать ресурсные потребности, связанные с использованием как изучаемого, так и альтернативного вмешательства. Расходы: стоимость ресурсов, использованных при реализации 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. Меньшие затраты (денежные средства, инфраструктура, оборудование или людские ресурсы) или большая экономическая эффективность повышают вероятность того, что рекомендация будет классифицирована как сильная. |
| Социальная справедливость | Отсутствие предотвратимых 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 целевых групп или исполнителей. Если существует вероятность широкого принятия или высокой оценки рекомендации, она, скорее всего, 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. |

1.5.4 Независимая экспертная оценка

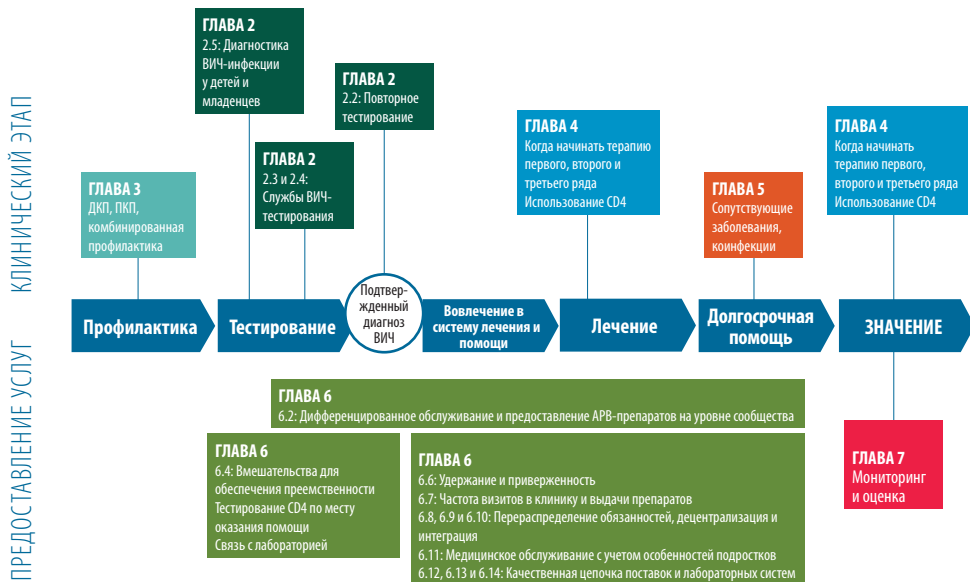
Члены Независимой аналитической группы были приглашены и отобраны по принципу равного географического и гендерного представительства. Таким образом, члены с большим опытом работы в общественном здравоохранении, менеджменте медицинских программ, а также представители сообществ ознакомились с проектом руководства и внесли комментарии в отношении валидности, достоверности и практической осуществимости рекомендаций. Комментарии и предложения по исправлениям собирали в онлайн-формате. Этот формат позволил всем внешним экспертам ознакомиться с комментариями коллег, чтобы прийти к консенсусу. После этого все комментарии были проанализированы соответствующим членом Руководящей группы ВОЗ по разработке руководства. Все полученные комментарии регистрировались с указанием последующих действий (т.е. конкретных изменений в руководстве в ответ на комментарии). Проект руководства прошел экспертизу Групп по разработке руководства и Центральной группы.

1.6 Структура руководства

1.6.1 Содержание глав

Руководство основано на континууме ВИЧ-тестирования, профилактики, лечения и ухода (рис. 1.1).

Рис. 1.1. Континуум медицинского обслуживания и соответствующие разделы руководства



В главах руководства представлена следующая информация.

В **главе 2** обсуждаются существующие рекомендации ВОЗ по ВИЧ-диагностике, включая информацию, которую следует предоставить на консультации до и после тестов, способы оказания услуг и соображения о приоритетных группах населения. Подробно проанализированы новые данные по диагностике ВИЧ-инфекции у младенцев и детей, а также новые рекомендации о сроках и подходах к вирусологическому тестированию у грудных детей и использованию новых методов тестирования.

В **главе 3** идет речь об использовании АРВ-препаратах для профилактики ВИЧ-инфекции. Представлена новая рекомендация от 2015 года по использованию пероральной ДКП для предотвращения заражения ВИЧ. Обобщены существующие рекомендации по постконтактной профилактике, с указанием важности комбинированной ВИЧ-профилактики.

В **главе 4** описана АРТ для людей, живущих с ВИЧ, в том числе время начала лечения (схемы первого ряда для взрослых, подростков и детей) и схемы, на которые следует переходить (схемы второго и третьего ряда). В главе приведены новые рекомендации о том, что все взрослые, подростки и дети должны начинать АРТ независимо от количества клеток CD4 и стадии заболевания, при этом беременные и кормящие женщины должны получать пожизненную терапию. Предпочтительными схемами первого ряда для взрослых и подростков являются новые варианты со сниженной

дозировкой эфавиренза и, впервые, новый класс препаратов — ингибиторы интегразы. Кроме того, рассмотрены доказательства рекомендованных подходов к терапии первого ряда для детей до трех лет и от 3 до 10 лет. Представлены пересмотренные рекомендации в отношении АРТ второго и третьего ряда для взрослых и детей и профилактики АРВ-препаратами у младенцев. Обобщены существующие рекомендации о времени начала АРТ при ТБ и у младенцев, которых кормят грудью женщины, живущие с ВИЧ. В главе даны новые рекомендации о прекращении тестирования количества CD4 при возможности определять вирусную нагрузку, описаны новые методы определения вирусной нагрузки и подробно рассмотрены указания по контролю токсического действия АРВ-препаратов и их основных взаимодействий.

В **главе 5** обобщены существующие указания ВОЗ по ведению частых сопутствующих инфекций и сопутствующих ВИЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе профилактическая терапия ко-тримоксазолом, обнаружение случаев ТБ, лечение активного ТБ и тактика ведения криптококковой инфекции и вирусного гепатита. В двух новых рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям и депрессии подчеркнута важность оценки и контроля риска незаразных болезней у людей, живущих с ВИЧ.

В **главе 6** обсуждаются основные вопросы оказания услуг по проведению АРТ, и обоснована концепция дифференцированного обслуживания людей с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции, и людей в стабильном состоянии на фоне АРТ. Дана новая рекомендация уменьшить частоту клинических визитов и выдачи медикаментов для людей в стабильном состоянии на фоне АРТ, а также использовать более удобные и доступные подходы к распространению АРВ-препаратов для снижения дополнительной нагрузки на людей, получающих АРТ, и учреждения здравоохранения. Представлены также новые рекомендации по обеспечению преемственности в системе медицинского обслуживания после установления диагноза ВИЧ-инфекции и долгосрочного удержания в программе лечения, включая подходы на основе сообществ и меры по поддержке приверженности. Обобщены существующие рекомендации по передаче задач и интеграции и децентрализации медицинских услуг. В новом указании в данной главе подчеркнута важность оказания медицинских услуг с учетом особенностей подростков для удовлетворения их насущных потребностей.

В **главе 7** обобщены рекомендованные подходы к программам мониторинга и оценки наряду с континуумом диагностики, профилактики и лечения, включая использование рекомендованных показателей программ и стратегий мониторинга токсичности АРВ-препаратов и лекарственной резистентности.

В **главе 8** рассматривается вопрос о том, как данное руководство будет опубликовано и предоставлено для ознакомления заинтересованным сторонам. Даны указания по адаптации и ссылки по практической реализации руководства.

В **приложении** приведены алгоритмы, справочные таблицы для обоснования ключевых рекомендаций, контрольные листы и исследования клинических случаев для адаптации руководства к условиям различных стран.

В **веб-приложении** представлена рамочная система доказательств для принятия решений, обзоры доказательной информации, консультации и другая значимая информация, собранная при составлении настоящего руководства.

1.6.2 Представление рекомендаций

Новые рекомендации, разработанные в 2015 году, выделены и обычно представлены в следующем формате, отражающем анализ доказательных данных и прочие соображения Групп по разработке руководства.

- **Рекомендация.** Приведена рекомендация с указанием силы и качества доказательств.
- **Исходные сведения.** Предшествующее руководство ВОЗ в этой области и изменения с момента последнего пересмотра и описания рекомендаций. Если рекомендация относится к конкретной группе населения, могут быть кратко обобщены основные особенности этой группы населения.
- **Обоснование и подтверждающие доказательства.** Обобщены новые данные, легшие в основу рекомендации, и другие основные административные и программные соображения, учтенные при разработке рекомендации.
- **Соображения по реализации.** Обсуждаются основные моменты практического внедрения конкретной рекомендации.
- **Основные пробелы в научных исследованиях.** Кратко описаны вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Литература

- 1 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en>, accessed 25 August 2015).
- 2 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).
- 3 Sustainable Development Goals Sustainable Knowledge Platform. (<https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300> accessed 6 October 2015)
- 4 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).
- 5 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).
- 6 Paediatric ARV Drug Optimization 2 Meeting report. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>, accessed 6 October 2015).
- 7 Scoping consultation on care packages for people living with HIV, meeting report. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-carepackages-plhiv/en/>, accessed 6 October 2015).
- 8 Scoping consultation on chronic comorbidities in people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-comorbidities-plhiv/en/>, accessed 6 October 2015).
- 9 Scoping consultation on priority areas and required work on ARV toxicity. Geneva: World Health Organization 2014; (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/scoping-consultation-report/en/>, accessed 6 October 2015).
- 10 PRISMA: transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. PRISMA Statement (<http://www.prisma-statement.org>, accessed 25 August 2015).
- 11 Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380–382.
- 12 Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson 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.
- 13 Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, Noyes J et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: An approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses

(GRADE-CERQual). *PLoS Med.* 2015;12(10): e1001895.

- 14 Programmatic update on antiretrovirals: maximising the treatment and prevention potential of antiretroviral drugs: early country experiences towards implementing a treat-all policy. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-programmatic-update/en/>, accessed 8 December 2015).
- 15 The availability and use of diagnostics for HIV: a 2012/2013 WHO survey of low- and middle-income countries. Technical report. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/amds/amds-diagnostics-survey-dec2014/en/>, accessed 6 October 2015).
- 16 Global forecasts of diagnostic demand for 2014–2018: WHO annual meeting with diagnostic manufacturers and stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/amds/diagnostic-forecasting-meeting-2015/en/>, accessed 6 October 2015).
- 17 Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not guide good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:597–600.

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

2

| | | |
|-----|---|----|
| 2.1 | Введение | 18 |
| 2.2 | Повторное тестирование перед началом лечения | 19 |
| 2.3 | Службы предварительного и последующего тестирования | 20 |
| 2.4 | Принципы и подходы к предоставлению услуг | 24 |
| 2.5 | Диагностика ВИЧ-инфекции у детей и младенцев | 28 |
| 2.6 | Другие приоритетные группы населения | 42 |
| 2.7 | Диагностика | 45 |

2 КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

2.1 Введение

Тестирование на ВИЧ-инфекцию - это путь к профилактике, лечению, уходу и другим вспомогательным услугам. Термин «услуги по тестированию на ВИЧ» (HIV testing services [HTS]) относится к широкому спектру процедур, которые должны осуществляться в рамках тестирования на ВИЧ, включая консультирование (дотестовое информирование и послетестовое консультирование); взаимодействия с соответствующими структурами, обеспечивающими профилактику, лечение и медицинское обслуживание ВИЧ-инфицированных, а также другими клиническими службами; и координацию с лабораторными службами в целях обеспечения качества (QA) и получения точных результатов.

Основными задачами HTS являются:

- выявление людей с ВИЧ-инфекцией посредством оказания услуг качественного тестирования отдельным людям, парам и семьям;
- обеспечение эффективного направления инфицированных лиц и их семей в службы лечения ВИЧ-инфекции, ухода и поддержки, а также в службы профилактики ВИЧ, в соответствии с их статусом; и
- поддержка расширения охвата действенными мерами, направленными на снижение риска передачи ВИЧ, а также связанных с ВИЧ осложнений и смертности.

Диагностика ВИЧ-инфекции включает службы тестирования в учреждениях здравоохранения, самостоятельных учреждениях, широкий спектр социально-обоснованных подходов, а также самотестирование на ВИЧ (ВИЧ-СТ). Эти способы подробно описаны в «Сводном руководстве ВОЗ по услугам тестирования на ВИЧ» (2015 год) (1).

Использование экспресс-тестов диагностики ВИЧ (ЭТД) непосредственно в лечебных учреждениях стало важной стратегией расширения доступности, роста возможностей получения результатов теста непосредственно в день тестирования и обеспечения непрерывной преемственности и последующего наблюдения. Разные страны могут выбирать смешанную стратегию с использованием моделей предоставления услуг, обеспечивающих равный доступ к службам тестирования на ВИЧ, основываясь на локальных условиях, характере эпидемии, экономической эффективности и доступных ресурсах. Этот смешанный механизм может облегчить постановку диагноза у наибольшего числа ВИЧ-инфицированных людей в самые ранние сроки, что позволит своевременно включить их в систему лечения и предоставить им доступ к антиретровирусным препаратам (АРВ).

Пять принципов ВОЗ: согласие, конфиденциальность, консультирование, корректные результаты тестирования и связь с системой медицинского обслуживания и лечения - представляют собой принципы, действующие во всех обстоятельствах и применимые к любой модели HTS. Ниже рассмотрены эти основные принципы.

- **Согласие.** Лица, получающие HTS, должны дать информированное согласие на тестирование и консультирование. Достаточно устного согласия, письменное согласие не требуется. Их следует информировать о процессе тестирования на ВИЧ и консультирования, а также об их праве отказаться от тестирования.
- **Конфиденциальность.** HTS должно проводиться в конфиденциальном порядке, то есть разговор между лицом, осуществляющим HTS, и клиентом не будет раскрыт никому без ясного согласия тестируемого лица.

Следует соблюдать конфиденциальность, однако не следует допускать провоцирования секретности, стигматизации и упреков. Часто большую пользу приносит разделение конфиденциальности со своим партнером, членами семьи, доверенными лицами или медицинским специалистом.

- **Консультирование.** Информация, предшествующая проведению тестирования, может быть предоставлена в коллективных условиях, однако каждый человек должен иметь возможность задать вопросы в конфиденциальном порядке, если потребует этого. Все тесты на ВИЧ должны сопровождаться возможностями соответствующего высококачественного консультирования по результатам тестирования, в соответствии с результатом тестирования на ВИЧ и сообщаемым ВИЧ-статусом. Следует располагать механизмами обеспечения качества, а также вспомогательными системами контроля и мониторинга, для того чтобы обеспечить предоставление консультирования на высоком уровне качества.
- **Корректные результаты.** Лица, проводящие тестирование, должны приложить все усилия к тому, чтобы предоставить пациентам доступ к высококачественным методам тестирования. При любом HTS должны работать системы управления качеством (включая обеспечение качества), независимо от того, где проводится тестирование, что позволит обеспечить постановку правильного диагноза всем испытуемым. Обеспечение качества должно включать как внутренние, так и внешние мероприятия и основывается на взаимодействии с национальной референтной лабораторией. Все лица, у которых установлен положительный диагноз ВИЧ-инфекции, должны пройти повторное тестирование с целью подтверждения диагноза, прежде чем начинать лечение ВИЧ.
- **Взаимосвязи.** Взаимодействие со службами профилактики, лечения и ухода должно включать в себя эффективное и адекватное наблюдение, в том числе долгосрочную поддержку профилактики и лечения.

HTS следует проводить с использованием валидированного на национальном уровне алгоритма тестирования. В соответствии с распространенностью ВИЧ в подлежащей тестированию группе населения, следует использовать рекомендованную ВОЗ стратегию тестирования для групп с низкой и высокой заболеваемостью (см. приложения 6 и 7).

2.2 Повторное тестирование перед началом лечения

Рекомендации

- В рамках национальных программ следует проводить повторное тестирование всех лиц, у которых впервые и ранее была диагностирована ВИЧ-инфекция, прежде чем они перейдут в систему медицинского обслуживания ВИЧ-инфицированных и начнут АРТ.
- Повторное тестирование пациентов, получающих АРТ, не рекомендуется, поскольку имеется потенциальный риск неправильного установления диагноза, в особенности при диагностике *in vitro* с использованием образцов слюны.

Источник: ВОЗ напоминает исполнителям национальных программ о необходимости повторного тестирования всех лиц, у которых диагноз ВИЧ-инфекции установлен впервые. Информационная записка ВОЗ – 22 октября 2014 г. Женева: Всемирная Организация здравоохранения; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en>).

Приоритетное значение имеет повторное тестирование всех лиц, у которых диагностирована ВИЧ-позитивность, прежде чем они войдут в систему медицинского обслуживания ВИЧ-инфицированных, для того чтобы подтвердить их серостатус. Невыполнение этой рекомендации в редких случаях может приводить к неправильной постановке диагноза, что может сопровождаться серьезными неблагоприятными долгосрочными последствиями.

Повторное тестирование лиц, у которых установлена ВИЧ-позитивность, в целях уточнения диагноза предполагает:

- повторное тестирование нового образца у каждого пациента с впервые установленным диагнозом, предпочтительно осуществляемое с использованием оборудования другого производителя и того же алгоритма тестирования до начала АРТ;
- повторное тестирование, предпочтительно осуществляемое в другом учреждении, в идеале в том учреждении, где будет приниматься решение о начале АРТ.

Задачей повторного тестирования является исключение возможных технических или канцелярских ошибок, включая перепутывание образцов в результате неправильной маркировки и ошибок транскрипции, а также случайных ошибок, совершаемых лаборантом или тестирующим устройством. Несмотря на то, что повторное тестирование не позволяет исключить неправильный диагноз, обусловленный некорректным алгоритмом тестирования, этот риск минимален при условии адекватной валидации алгоритма тестирования.

Некоторые службы тестирования, например, службы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, предоставляющие АРТ всем беременным и родившим женщинам, инфицированным ВИЧ, организованы таким образом, чтобы осуществлять тестирование на ВИЧ, устанавливать диагноз и немедленно начинать АРТ. В рамках таких программ не всегда реально провести повторное тестирование в другом учреждении, хотя проведение повторного тестирования на другом оборудовании с использованием нового образца обычно возможно. Если по результатам повторного тестирования статус ВИЧ-инфицирования не изменяется, то следует считать, что ВИЧ-позитивность подтверждена. Если после тестирования статус изменяется, то человека или его образцы следует направить на дополнительное тестирование в учреждение более высокого уровня. Особые рекомендации по проведению повторного тестирования в этих ситуациях приведены в приложении «Сводного руководства по службам тестирования на ВИЧ и обновленного технического руководства по обеспечению качества экспресс-тестов диагностики ВИЧ» (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).

Повторное тестирование пациентов, получающих АРТ, не рекомендуется, поскольку имеется потенциальный риск неправильного установления диагноза. Эффект АРТ, заключающийся в подавлении репликации вируса, может перейти в подавление иммунного ответа и, следовательно, образования антител. После того как пациент начинает АРТ, низкие титры антител (в особенности при использовании экспресс-тестов, основывающихся на анализе образцов слюны) делают проблематичным вывод о том, что пациент в действительности является ВИЧ-положительным (3-5).

Лица, проходящие тестирование на ВИЧ, должны быть осведомлены о риске неправильного диагноза, если они не укажут, что получают АРТ. Всех людей, проходящих тестирование на ВИЧ, необходимо спросить о том, проходили ли они тестирование ранее, и инфицированы ли они ВИЧ и/или в настоящее время получают АРТ или получали АРТ когда-либо. ВОЗ опубликовала отчет о неправильной постановке диагноза: (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/hiv-misdiagnosis-report/en>).

2.3 Службы предварительного и последующего тестирования

2.3.1 Обзор

Получение заключения о ВИЧ-инфицировании дает возможность подтолкнуть пациента к принятию информированного решения относительно профилактики, лечения и контроля ВИЧ, которые способны оказать влияние как на передачу ВИЧ, так на здоровье пациента. Направление в соответствующую структуру после установления диагноза следует рассматривать как ключевой компонент эффективного и полноценного HTS (рис. 2.1)

Все организации, осуществляющие HTS, несут обязательство сохранять конфиденциальность, которая является одним из пяти принципов HTS. Конфиденциальность относится не только к результатам

Рис. 2.1. Приемственность структур медицинского обслуживания и профилактики



Рекомендация

Следует принимать меры по защите личной информации и установлению правил, законов и норм, предотвращающих дискриминацию и обеспечивающих права людей, живущих с ВИЧ. Это позволит создать условия для облегчения раскрытия сведений о ВИЧ-статусе (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Источник: по информированию о диагнозе ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en).

тестирования и сообщению о статусе инфицирования ВИЧ, но и к другой личной информации, в частности, информации, касающейся сексуального поведения и использования запрещенных наркотиков. Организации HTS должны избегать действий, которые могут непреднамеренно обнаружить результаты тестирования или ВИЧ-статус в приемной или в учреждении здравоохранения.

2.3.2 Службы консультирования перед проведением тестирования

Длительное и активное консультирование до проведения тестов и оценка индивидуального риска не являются рекомендуемой тактикой, поскольку это может создать барьеры на пути оказания услуг и потребовать значительных затрат времени медицинских работников, часто не принося существенной пользы пациентам. В зависимости от местных условий и ресурсов, различные программы могут предоставлять предтестовую информацию посредством индивидуальных бесед или группового информирования, а также через средства массовой информации, включая постеры, брошюры, веб-сайты и краткие видеоклипы, демонстрируемые в приемных врача. В тех случаях, когда HTS проводится у детей и подростков, информацию следует представлять в форме, соответствующей возрасту, самим детям, а также (по необходимости) их родителям и опекунам, для того чтобы удостовериться, что смысл информации понятен (6, 7). Деятельность, которая может повысить потребность в HTS и расширить его использование, описана в «Сводном руководстве ВОЗ по услугам тестирования на ВИЧ» (2015 год) (1).

Во время предтестовых информационных бесед с лицами, проходящими ВИЧ-тестирование, следует предоставить понятную информацию о:

- преимуществах тестирования на ВИЧ;
- значениях ВИЧ-положительного и ВИЧ-отрицательного тестов;
- услугах, доступных в случае установления ВИЧ-позитивного статуса, включая предоставление АРТ;
- краткое описание профилактических мероприятий и поощрение тестирования партнеров;
- тот факт, что результаты тестирования и любая информация, которую получает пациент, конфиденциальны;
- тот факт, что пациент имеет право отказаться от тестирования;
- потенциальные риски для обследуемого, особенно для лиц со стигматизированным сексуальным или иным поведением;
- возможность задать дополнительные вопросы медицинскому работнику; и
- информированное согласие на тестирование.

2.3.3 Услуги консультирования после проведения тестирования

Информационные и консультативные мероприятия после проведения тестирования для **лиц с отрицательным результатом обследования на ВИЧ** должны включать в себя следующее:

- разъяснение результатов тестирования;
- информация о методах предотвращения заражения ВИЧ и предоставление мужских и женских презервативов, лубрикантов и рекомендаций по их использованию;
- акцент на важности информации о ВИЧ-статусе половых партнеров и информация о доступности служб тестирования для партнеров и пар;
- направление и взаимодействие с соответствующими службами профилактики ВИЧ, такими как программы игл и шприцев, опиоид-заместительная терапия для потребителей инъекционных наркотиков, постконтактная профилактика, доконтактная профилактика, а также (в приоритетных странах) добровольное медицинское мужское обрезание (ДММО);
- совет лицам, у которых результаты теста отрицательны, однако имеет место опасное поведение, повторить тестирование через 4 недели; если через 4 недели результат вновь ВИЧ-отрицателен, лицам, продолжающим входить в группу риска, следует рекомендовать повторять анализ каждые 6-12 месяцев;
- рекомендация относительно тестирования полового партнера ВИЧ-негативных беременных женщин, живущих в условиях высокой распространенности ВИЧ, поскольку возникновение ВИЧ-инфекции во время беременности и послеродовом периоде ассоциируется с высоким риском передачи инфекции от матери плоду; и
- отсутствие необходимости повторного тестирования (период окна) для лиц, у которых отсутствуют какие-либо риски.

Информационные и консультативные мероприятия после проведения тестирования для **лиц с положительным результатом обследования на ВИЧ** должны включать в себя следующее:

- разъяснение результатов тестирования и диагноза, при этом следует дать пациенту время обдумать результат и помочь ему справиться с эмоциями в связи с поставленным диагнозом;
- обсуждение непосредственно возникающих проблем и помощь в принятии решения о том, кто из его ближайших социальных контактов мог бы обеспечить непосредственную поддержку;

- оценка риска агрессии со стороны интимного партнера и обсуждение возможных шагов по обеспечению физической безопасности пациента;
- оценка риска суицида, депрессии и других психических последствий диагностики ВИЧ-инфекции и направление в соответствующие службы;
- четкое информирование об АРТ и ее преимуществах для поддержания здоровья и снижения риска передачи ВИЧ, а также о том, где и как получить доступ к АРТ;
- установление конкретной даты и времени для активного направления на лечение и наблюдение за клиентами, которые не имеют возможности вступить в систему обслуживания ВИЧ-инфицированных в день установления диагноза;
- информация о том, как предотвратить передачу ВИЧ, в том числе информация о снижении риска передачи инфекции на фоне вирусологической супрессии, обеспечиваемой АРТ;
- предоставление мужских и женских презервативов и лубрикантов и рекомендации по их использованию;
- обсуждение рисков и преимуществ раскрытия информации, в особенности в парах и между партнерами, и предложение относительно консультирование пар в целях способствования взаимному раскрытию результатов тестирования;
- побуждение и предложение пройти тестирование на ВИЧ для сексуальных партнеров, детей и других членов семьи, которое может проводиться индивидуально, в рамках парного тестирования, тестирования индексных случаев, семейного тестирования или извещения партнера;
- предоставление возможностей или направление в службы профилактики, консультирования, поддержки и др. по мере необходимости, включая скрининг и лечение туберкулеза (ТБ) и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), профилактику оппортунистических инфекций, контрацепцию, антенатальный уход, опиоид-заместительную терапию и доступ к стерильным иглам и шприцам; и
- предоставление пациенту времени для того, чтобы задать дополнительные вопросы,

Усвоение всей этой информации за одну беседу может быть весьма проблематичным; может потребоваться дополнительная беседа. Это может быть необходимо в том случае, если пациент желает привести на консультацию партнера, члена семьи или друзей.

Помимо указанного выше, консультативные мероприятия для беременных **женщин с положительным результатом обследования на ВИЧ** должны включать в себя следующее:

- обсуждение планов деторождения и совет относительно родоразрешения в учреждении здравоохранения в целях личного благополучия и обеспечения доступа к методам профилактики передачи инфекции от матери ребенку;
- использование АРВ-препаратов для обеспечения состояния здоровья пациентки и предотвращения передач инфекции ребенку;
- важность тестирования партнера и информация о доступности служб тестирования для пар;
- обеспечение проведения скрининга на ТБ и тестирования на другие инфекции, такие как сифилис и гепатит В;
- консультирование относительно питания матери, включая применение железа и фолиевой кислоты, рекомендации по вариантам вскармливания ребенка и поддержка в процессе выбора способа вскармливания ребенка; и

Под **спорным результатом тестирования** подразумевается вариант, когда первый реактивный результат тестирования не был подтвержден при дополнительном тестировании, или когда первые два результата являются реактивными, а третий - неактивным. Всем людям со спорным результатом тестирования следует рекомендовать в течение 14 дней пройти дополнительное тестирование (1, 8). Спорные результаты анализа могут вызвать смущение и психологический стресс у

обследуемого или пары и затруднения у медицинского работника при разъяснении их значения. В большинстве случаев спорные результаты удастся разрешить путем повторного тестирования через 14 дней.

Более активное консультирование после тестирования совместно с последующим консультированием социально-медицинскими работниками может потребоваться **лицам с ВИЧ-положительным результатом, относящимся к ключевым группам населения**. Пациентам, употребляющим инъекционные наркотики, следует рекомендовать меры снижения риска, в частности, опиоид-заместительную терапию и программы игл и шприцев, по ситуации. Некоторые лица, относящиеся к ключевым группам населения, могут не иметь социальных связей и/или семей, которые помогли бы им справиться со своим диагнозом, поэтому им и может потребоваться дополнительное консультирование и поддержка равных.

Помимо стандартных положений, касающихся всех людей, инфицированных ВИЧ, консультативные мероприятия для подростков **с положительным результатом обследования на ВИЧ** должны включать в себя следующее:

- специализированные рекомендации с направлением в систему медицинского обслуживания и лечения ВИЧ;
- консультирование, направление и взаимодействия со службами психосоциального и психологического здоровья, с особым вниманием как к ситуации, в которой произошло инфицирование, так и возрасту развития индивидуума;
- информирование о правах и обязанностях подростка, в особенности праве на конфиденциальность;
- консультирование, направление и взаимодействие со специализированными службами сексуального и репродуктивного здоровья, включая использование контрацепции, и предоставление возможности задать вопросы и обсудить проблемы, относящиеся к сексуальной активности;
- индивидуализированное планирование раскрытия ВИЧ-статуса (как, когда и кому);
- направление на групповое консультирование и в группы поддержки сверстников.

2.4 Принципы и подходы к предоставлению услуг

2.4.1 Повышение качества и эффективности

Существует несколько рекомендованных ВОЗ программных практических аспектов, которые могут повысить качество и эффективность HTS в клинических и амбулаторных условиях. Эти практические направления включают в себя:

- интеграцию HTS с другими медицинскими службами;
- децентрализацию HTS с распределением по учреждениям первичного медицинского обслуживания и за пределами системы здравоохранения; и
- передачу обязанностей, связанных с HTS, с целью укрепления роли прошедших специальную подготовку работников, не являющихся профессиональными медиками.

Интеграция

ВОЗ рекомендует интеграцию системы обслуживания ВИЧ-инфицированных, включая службу тестирования на ВИЧ (HTS), с рядом других значимых клинических структур, в частности, отвечающих за борьбу с ТБ, обеспечение здоровья матери и ребенка, сексуальное и репродуктивное здоровье, программы снижения ущерба для лиц, являющихся потребителями инъекционных наркотиков, а также (в приоритетных странах) программы ДМОМ. Главной целью подобной интеграции является повышение удобства HTS для лиц, которые обращаются в учреждения здравоохранения по другим причинам, и расширение охвата населения тестированием на ВИЧ. Интеграция приемлема в любых

эпидемиологических условиях и особенно важна в тех случаях, когда распространенность ВИЧ высока.

Децентрализация

Децентрализация HTS может иметь большое значение как при высокой, так и при низкой распространенности заболевания. Например, предоставление возможности тестирования на ВИЧ в местах, приближенных к месту жительства человека, может обеспечить уменьшение расходов на транспорт и время ожидания, связанные с обследованием в центральных больницах, а следовательно, может способствовать повышению охвата тестированием. ВОЗ поощряет и широко практикует развитие тестирования в амбулаторных учреждениях на районном уровне (9). Тесное взаимодействие между амбулаторными организациями, проводящими тестирование на ВИЧ, и близлежащими учреждениями здравоохранения и медицинскими специалистами может способствовать увеличению вероятности раннего включения в систему лечения. Взаимодействие с системой лечения и предоставления АРТ должно быть осуществлено сразу же, как это станет возможным, во всех децентрализованных учреждениях и структурах.

Децентрализация HTS не всегда приемлема или удобна для потенциальных пользователей. В некоторых ситуациях централизованная система обслуживания ВИЧ-инфицированных и тестирования на ВИЧ может обеспечить большую анонимность, нежели локальные службы для ключевых групп населения или других лиц, несущих стигмы и находящихся в условиях дискриминации. В некоторых популяциях с низкой распространенностью ВИЧ децентрализованное HTS может оказаться недостаточно эффективным и дорогостоящим. При определении необходимой степени и характера децентрализации HTS следует принимать во внимание конкретные условия, нужды, недостатки системы и общие затраты и преимущества.

Перераспределение обязанностей

Многие страны непрерывно испытывают дефицит обученных медицинских работников. Перераспределение обязанностей, то есть рациональное перераспределение выполняемых задач с делегированием их части от высокопрофессиональных работников здравоохранения, прошедшим длительную подготовку, кадрам, прошедшим краткосрочную подготовку, обеспечивает прагматический подход к дефициту рабочих сил в здравоохранении. Целью этих мероприятий является повышение эффективности и результативности деятельности доступного персонала и, таким образом, предоставление возможности проведения HTS у большего числа людей при помощи существующих рабочих сил. ВОЗ рекомендовала применять практику передачи задач в секторе здравоохранения и в настоящее время специально указывает на то, что подготовленные и контролируемые непрофессиональные медицинские работники могут осуществлять деятельность по ВИЧ-тестированию как в условиях районных амбулаторных учреждений, так и в медицинских учреждениях.

Рекомендация

Непрофессиональные медицинские работники, прошедшие специальную подготовку, под контролем специалистов, могут проводить безопасное и эффективное тестирование на ВИЧ самостоятельно с использованием тестов экспресс-диагностики (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Источник: Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>)

2.4.2 Подходы к тестированию на ВИЧ

ВОЗ рекомендует проводить HTS с использованием разнообразных методик на основе лечебных учреждений и районных амбулаторных структур. В «Сводном руководстве ВОЗ по услугам ВИЧ-тестирования» (2015) приводятся инструкции в отношении планирования и принятия решений о том, какие подходы использовать.

Тестирование на ВИЧ в лечебных учреждениях

Система тестирования на ВИЧ в лечебных учреждениях, о которых часто упоминается в связи с тестированием и консультированием по инициативе медицинского работника (ПІТС), – это услуги, которые обычно оказываются в лечебных учреждениях или в кабинетах частных медицинских специалистов. Они могут предоставляться в различных клинических условиях, в зависимости от типа эпидемии, обслуживаемой группы населения и рабочих возможностей учреждения.

Рекомендации

Генерализованная эпидемия ВИЧ

- Всем лицам, обращающимся в любые службы (включая службы инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), вирусного гепатита, туберкулеза, медицинского обслуживания детей в возрасте до 5 лет, иммунизации, расстройств питания, антенатального наблюдения и все службы для ключевых групп населения) следует предоставлять возможность ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинского работника (ПІТС) как результативного и экономичного способа выявления ВИЧ-инфицированных.

Концентрированная эпидемия ВИЧ

- ПІТС следует предлагать всем обратившимся в медицинское учреждение (взрослым, детям и подросткам) с возможными симптомами или признаками ВИЧ-инфекции, включая предполагаемые и подтвержденные случаи туберкулеза.

Независимо от типа эпидемии

- Использование ПІТС следует предусмотреть в клиниках расстройств питания, ИППП, службах противодействия гепатиту и туберкулезу, службах антенатального ухода и медицинских учреждениях для ключевых групп населения.
- Что касается туберкулеза, тестирование на ВИЧ следует предлагать во всех случаях предполагаемого или установленного диагноза туберкулеза; партнерам ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ следует предложить добровольное HTS с поддержкой взаимного информирования (сильная рекомендация, низкое качество доказательств в соответствии с рекомендациями для партнеров лиц, живущих с ВИЧ); системы ТБ-контроля должны предусматривать HTS в своей обычной деятельности при оказании стандартных услуг.

Источник:

Руководство по проведению ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинского работника в учреждениях здравоохранения. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2007 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en/>).

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Тестирование на ВИЧ на уровне сообщества

HTS на уровне сообщества широко используется в некоторых странах. Это важный способ охвата тестированием лиц, проходящих такой анализ впервые, и лиц, которые редко прибегают к услугам клинической системы здравоохранения, в том числе лиц из ключевых групп населения в любых эпидемиологических условиях. Кроме того, это способствует ранней постановке диагноза, особенно в условиях генерализованной эпидемии (10). Подобные услуги могут предоставляться в социальных структурах, в частности, районных социальных организациях, в школах, на рабочих местах и в религиозных учреждениях. Мобильные услуги могут предоставляться в мобильных фургонах или палатках и в местах встреч, таких как бары или клубы. В некоторых ситуациях может потребоваться направление людей с реактивными результатами тестирования на подтверждающее тестирование, что в некоторых случаях характеризуется как «сортировочное тестирование». Дополнительные подробности в отношении услуг тестирования на уровне сообщества, а также сортировочного тестирования описаны в «Сводном руководстве ВОЗ по услугам ВИЧ-тестирования» (2015).

Необходимо тесное взаимодействие между общественными структурами, осуществляющими тестирование на ВИЧ, и клиническими учреждениями, для того чтобы обеспечить получение у всех людей, которые по результатам амбулаторного тестирования оказываются ВИЧ-реактивными, подтверждающие результаты в соответствующем клиническом учреждении, и обеспечить быстрое и эффективное направление всех лиц с подтвержденным положительным результатом тестирования на лечение и дальнейшее наблюдение.

Рекомендации

Генерализованная эпидемия ВИЧ

- ВОЗ рекомендует проводить тестирование на ВИЧ на местном уровне во взаимодействии со службами профилактики, лечения и ухода, помимо стандартного РИТС, для всех групп населения, в особенности ключевых групп населения (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Концентрированная эпидемия ВИЧ

- ВОЗ рекомендует осуществление тестирования на ВИЧ на местном уровне во взаимодействии со службами профилактики, лечения и ухода, в дополнение к РИТС для ключевых групп населения (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Источник:

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>)

«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>).

Самостоятельное тестирование на ВИЧ

Процесс самотестирования на ВИЧ (ВИЧ-СТ) представляет собой процесс, при котором лицо, желающее узнать свой ВИЧ-статус, берет образец, проводит тест и интерпретирует результат самостоятельно, часто втайне от окружающих. Этот новый подход может позволить распространить процесс HTS на людей, которые не могут или не желают воспользоваться существующими возможностями HTS, а также людей, которым требуется частое повторное тестирование (1).

ВИЧ-СТ не позволяет установить точный диагноз. При получении реактивного результата самотестирования часто требуется дополнительное тестирование, в соответствии с валидированными национальным алгоритмом диагностического тестирования. Человек, который сам назначает себе АРВ-препараты после самотестирования, должен пройти повторное тестирование в соответствии с национальным алгоритмом, начиная с первого теста. После следующего тестирования, как и в случае других методов тестирования на ВИЧ, рекомендуется направление его в систему профилактики, лечения и наблюдения за ВИЧ-инфекцией.

Поставщики тест-наборов для ВИЧ-СТ должны рекомендовать каждому, у кого результаты самотестирования не указывают на положительную реакцию, провести повторное тестирование, если у этого человека имеется постоянный или недавно имевший место риск заражения ВИЧ. ВИЧ-инфицированных лиц, находящихся на АРТ, следует информировать о том, что самотестирование может привести к получению ложноположительного результата анализа, в особенности при использовании экспресс-метода тестирования на основе слюны. Для лиц, которые не уверены в своей способности правильно провести самотестирование и интерпретацию результатов или не могут его провести, предпочтительны методы HTS, предлагаемые в лечебных учреждениях или в местных организациях. Ни в коем случае не оправдано обязательное или насильственное тестирование на ВИЧ (17).

В странах, рассматривающих целесообразность внедрения ВИЧ-СТ, следует провести демонстрационные проекты и взвесить потенциальные риски и преимущества этого метода. Дополнительные подробности в отношении ВИЧ-СТ описаны в «Сводном руководстве ВОЗ по услугам ВИЧ-тестирования» (2015). Обновленные рекомендации по этому вопросу будут представлены ВОЗ в конце 2016 года.

2.5 Диагностика ВИЧ-инфекции у детей и младенцев

2.5.1 Обзор

В связи с тем, что смертность у ВИЧ-инфицированных младенцев, не получающих лечения, крайне высока в течение первого года жизни, величайшее значение имеет своевременное получение результатов обследования и быстрое начало лечения (12, 13). В этой популяции ВИЧ-инфекция может быть подтверждена окончательно только путем вирусологического тестирования с использованием метода анализа нуклеиновых кислот (NAT). Это связано с тем, что материнские антитела против ВИЧ, попавшие в организм ребенка трансплацентарным путем, могут персистировать до 18-месячного возраста, что препятствует использованию метода серологического тестирования для диагностики ВИЧ-инфекции (14, 15). В последние годы существенно увеличилась доступность ранней младенческой диагностики ВИЧ (РМД), однако в 2014 году лишь около половины всех ВИЧ-экспонированных младенцев прошли тестирование ко второму месяцу жизни (16). У детей, прошедших тестирование, позднее получение результатов анализов и последующие задержки в ходе последовательности перехода от тестирования к лечению также возможны, так что лишь 30% (17) младенцев, инфицированных в перинатальном периоде, действительно переходят в систему лечения и своевременно начинают АРТ. Инновационный подход, заключающийся в использовании анализов, проводимых непосредственно в лечебных учреждениях, и проведение NAT в период, близкий к моменту рождения (0-2 дня), позволяет ускорить выявление заболевания и начало лечения у детей грудного возраста (18-20).

Несмотря на то, что РМД играет критическую роль в минимизации ранней смертности, большое значение для выявления ВИЧ-инфицированных младенцев и детей, инфицирующихся после рождения или пропущенных при выполнении процедур РМД, имеют также другие возможности тестирования. У детей старше 18 месяцев серологическое тестирование проводится так же, как у взрослых, в соответствии с валидированным на национальном уровне алгоритмом тестирования. Поскольку добровольное консультирование и тестирование в детской популяции имеют второстепенное значение, важнейшую роль в улучшении качества выявления детей с ВИЧ-инфекцией играет тестирование по инициативе медицинских работников, в особенности в тех случаях, когда матери новорожденных детей не получали вмешательств, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери плоду (1).

Рекомендации

- Настоятельно рекомендуется использовать для целей клинического диагностического тестирования серологический анализ на ВИЧ с минимальной чувствительностью 99% и специфичностью 98% в условиях лаборатории с гарантированным качеством анализов (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Настоятельно рекомендуется использовать для целей клинического диагностического тестирования вирусологический анализ на ВИЧ с минимальной чувствительностью 95% (в идеале - 98%) и специфичностью 98% и выше в стандартизированных и валидированных условиях лаборатории с обеспечением надлежащего качества (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Настоятельно рекомендуется использовать для диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев и детей до 18-месячного возраста вирусологическое тестирование на ВИЧ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- У младенцев и детей, проходящих вирусологическое тестирование, настоятельно рекомендуется использовать перечисленные ниже варианты анализов (и соответствующие типы образцов): ДНК ВИЧ в образце цельной крови или в сухом мазке крови; РНК ВИЧ в плазме или сухом мазке крови; антиген Us p24 в плазме или сухом мазке крови (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- Настоятельно рекомендуется у ВИЧ-экспонированных младенцев проводить вирусологическое тестирование на ВИЧ в возрасте 4-6 недель или позднее при первой же возможности (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- У младенцев с первоначальным положительным результатом тестирования настоятельно рекомендуется начинать АРТ без замедления и в это же время взять второй образец для подтверждения результата первоначального положительного вирусологического теста. Не откладывать начало АРТ. Немедленное начало АРТ способствует сохранению жизни и не должно быть отложено до получения результатов подтверждающего теста (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- Настоятельно рекомендуется как можно скорее передавать в клинику и ребенку/матери/врачу результаты вирусологического тестирования, но не позднее чем через четыре недели от момента забора образца. Необходимо как можно раньше отслеживать положительные результаты тестирования пар «мать-ребенок», для того чтобы иметь возможность быстро начать АРТ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- В случае если статус ВИЧ-экспозиции грудного ребенка неизвестен или не уточнен^а, по данным обследования в учреждении здравоохранения в момент рождения или вскоре после рождения, или при первом постнатальном визите (обычно в возрасте 4-6 недель), или при любом другом посещении ребенка, настоятельно рекомендуется проверить статус ВИЧ-экспозиции (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- Всем ВИЧ-экспонированным младенцам при условии хорошего самочувствия настоятельно рекомендуется пройти серологическое ВИЧ-тестирование приблизительно в возрасте 9 месяцев (или во время последнего визита вакцинации). Младенцы с реактивным результатом серологического анализа в возрасте около 9 месяцев должны пройти вирусологическое тестирование на ВИЧ-инфекцию и потребность в АРТ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

^а Экспозиция неизвестна: мать присутствует, но никогда не проходила тестирование на ВИЧ. Неуточненная экспозиция: мать умерла, нет возможности провести тестирование матери на ВИЧ.

- Младенцам с признаками или симптомами ВИЧ-инфекции настоятельно рекомендуется пройти серологическое тестирование на ВИЧ, а при положительном результате анализа (реактивном) — вирусологическое тестирование (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Детям (в возрасте 18 месяцев и старше) с подозрением на ВИЧ-инфекцию или контактировавшим с ВИЧ настоятельно рекомендуется серологическое тестирование на ВИЧ-инфекцию в соответствии со стандартным диагностическим алгоритмом серологического ВИЧ-тестирования у взрослых (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

Источник:

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>)

Дополнение к сводному руководству 2013 года по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en)

Рекомендации ВОЗ по диагностике ВИЧ-инфекции у детей и младенцев. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en>).

2.5.2 Сроки проведения вирусологического тестирования

НОВОЕ

Рекомендация

Можно рассмотреть возможность добавления теста нуклеиновых кислот (NAT) при рождении к существующему методу диагностического тестирования у детей раннего возраста (EID) для выявления ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированных детей (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Общая информация

Младенцы, у которых ВИЧ был выявлен методом NAT при рождении, вероятнее всего, были инфицированы внутриутробно; у них отмечается быстрое прогрессирование заболевания, и при отсутствии лечения - высокий уровень смертности в первые несколько месяцев жизни (12,13,21,22). Если инфицирование произошло во время родов или в близкий к родам период времени, то NAT может не выявить вирус в течение нескольких дней или нескольких недель. Возможность выявления вируса в крови методом NAT может изменяться при использовании АРВ-препаратов, принимаемых матерью или младенцем в рамках постнатальной профилактики, что приводит к ложноотрицательным результатам. Это относится и к лекарственным препаратам, присутствующим в грудном молоке в результате АРТ, проводимой матерью во время грудного вскармливания (23,24). Кроме того, поскольку распространенность ВИЧ в популяции снижается в результате эффективных вмешательств ППМР, возрастает процент ложноположительных результатов NAT, что подчеркивает необходимость эффективно подтверждать результаты, которые считаются положительными (20). Наконец, непрерывный риск заражения ВИЧ во время грудного вскармливания может отсрочить окончательное установление ВИЧ-статуса на период свыше 18 месяцев. По всем этим причинам крайне проблематично установление оптимального времени и частоты тестирования младенцев. При разработке существующих методов тестирования предпринимаются попытки упростить схему тестирования и максимизировать охват тестированием за счет согласования времени проведения тестов с графиком иммунизации детей. Однако с учетом того, что в последнее время наблюдается снижение стоимости анализов и распространение программ РМД, в настоящее время можно уделить внимание альтернативным подходам к тестированию, которые позволят достичь максимального охвата, удержания в системе и своевременного начала лечения в ответ на меняющиеся тенденции эпидемии и передачи инфекции (20).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Оптимальное время вирусологического тестирования для диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев определяется четырьмя факторами: 1) когда произошло инфицирование (внутриутробно, во время родов или после родов во время грудного вскармливания); 2) чувствительность, специфичность и предиктивные значения используемого метода тестирования; 3) риск смертности в зависимости от возраста; и 4) удержание в системе тестирования/лечения (20). К доказательным положениям, лежащим в основе этой рекомендации, относятся кривые выживания, имеющиеся данные о системе тестирования-лечения и недавно проведенный анализ диагностической точности проведения NAT при рождении (0–2 дня) и в возрасте 4–6 недель в контексте экспозиции АРВ-препаратам (25).

Несмотря на сомнения в отношении потенциальной задержки выявления ВИЧ в результате применения АРВ-препаратов (23, 24), в настоящее время нет прямых доказательств, которые подтверждали бы, что проведение NAT с использованием сухих мазков крови (СМК) в возрасте 4–6 недель менее информативно в условиях экспозиции АРВ (объединенная чувствительность и специфичность составили 100% и 99,0% [95%-ный ДИ 98,2–99,9%]). Однако качество доступных доказательств низко; настоятельно требуются дополнительные данные, касающиеся проведения вирусологического тестирования, в частности, в контексте АРВ-экспозиции матери и интенсивной (продолжительной и многокомпонентной) постнатальной профилактики у ребенка. В свете доступных доказательных данных, возможности выявления как внутриутробного, так и интранатального инфицирования в согласовании с работой общей службы охраны здоровья матери и ребенка, в частности, визитами плановой вакцинации и профилактики ко-тримоксазолом, 4–6-недельный период остается критической точкой, в которой следует проводить вирусологическое тестирование, как это рекомендовано в существующих стратегиях тестирования (приложение 8).

Анализ точности диагностического тестирования (25) был проведен с целью рассмотрения целесообразности добавления NAT при рождении с целью выявления перинатального инфицирования ВИЧ. Было обнаружено два исследования, общая чувствительность и специфичность которых составили соответственно 67,8% (95%-ный ДИ 60,9–74,8%) и 99,7% (95%-ный ДИ 99,4–100,0%), что отражает сложность выявления интранатального инфицирования. С учетом относительно низкой чувствительности, о которой свидетельствуют имеющиеся на сегодняшний день доказательства, однократное проведение единственного теста NAT при рождении, вероятно, приведет к тому, что значительное число случаев инфицирования будет пропущено; таким образом, этот метод следует рассматривать лишь как дополнительную возможность тестирования, нежели как замену существующего алгоритма тестирования в возрасте 4–6 недель.

В целом имеющиеся эмпирические данные недостаточны для того, чтобы рекомендовать повсеместное проведение NAT в период во время или сразу после рождения (0–2 дня) в качестве способа улучшения исходов для пациентов и программы. Тем не менее данный подход имеет потенциальные положительные стороны, поскольку дает дополнительную возможность тестирования и позволяет осуществить ранее выявление инфицированных детей в условиях низкой распространенности РМД. Преимущество между тестированием при рождении, своевременно начатой АРТ и наблюдением может потенциально снизить раннюю смертность и частоту осложнений, наблюдаемых у детей, которые инфицированы внутриутробно и у которых прогрессирование заболевания происходит быстрее. С точки зрения схематизации существуют потенциальные преимущества (однако практический опыт недостаточен) добавления NAT при рождении (0–2 дня) и неопределенность в отношении клинической эффективности и потенциальных сложностей лечения, начинающегося с рождения, а также потенциальная сложность и затраты в связи с добавлением нового теста в новой точке обслуживания. Кроме того, имеются проблемы, связанные с началом лечения у новорожденных и недоношенных детей, с учетом имеющихся в настоящее время АРВ-препаратов для данной возрастной группы (см. раздел 4.3.4 и приложение 11с, таблицу 4).

Обсуждения в фокус-группах (26) с участием в общей сложности 105 ВИЧ-инфицированных женщин в Кении, Намибии и Нигерии показали, что раннее младенческое тестирование могло бы стать приемлемым, учитывая, что женщины мотивированы диагностировать ВИЧ-инфекцию на ранних этапах, чтобы избежать прогрессирования заболевания у детей. Однако имеются также проблемы, связанные с возможным непониманием необходимости повторного тестирования младенцев с отрицательным результатом NAT и связанной с этим потерей для наблюдения. Кроме того, имеется вероятность эмоциональной перегрузки женщин, только что перенесших роды, и проблемы сохранения конфиденциальности в условиях присутствия семьи, партнеров и прочих людей в родовой палате. В целом женщины, участвовавшие в фокус-группах, демонстрировали определенное нежелание принимать всеобщее вирусологическое тестирование детей при рождении и были более склонны иметь ряд вариантов поведения, из которых они могли бы выбирать.

Анализ моделей (27) говорит в пользу оптимизации 6-недельного тестирования, которая должна предшествовать добавлению NAT к числу анализов, проводимых при рождении. Кроме того, этот анализ говорит о том, что при выполнении идеального сценария полного охвата и удержания (100% ВИЧ-экспонированных детей проходят тестирование и остаются в системе тестирования-лечения) стратегия 2 NAT, при которой первое тестирование производится при рождении а второе - после 6-недельного возраста, способствует улучшению выживаемости в сравнении с однократным тестированием в возрасте 6 недель. Любая программа тестирования, как при рождении, так и в возрасте 6 недель, должна иметь механизм своевременной выдачи результатов и передачи ВИЧ-инфицированных детей в систему медицинского наблюдения и АРТ. Моделирование, основывающееся на программной, клинической и экономической информации из Южно-Африканской Республики, полученной на протяжении жизни ВИЧ-экспонированных детей, обнаружило, что программа тестирования при рождении и в возрасте 6 недель может быть экономически выгодной в условиях, близких к южноафриканским. Модель подтвердила, что ложноположительные результаты могут встречаться часто (около 30 положительных результатов из 100 могут быть ложноположительными), даже при относительно высокой специфичности анализа (98,0-99,0%), особенно если риск передачи инфекции от матери ребенку низок (то есть составляет менее 2% в возрасте 6 недель). Критическую роль для минимизации токсических эффектов лечения, стигматизации и затрат на лечение неинфицированных детей с ложноположительными результатами тестирования играет подтверждающее тестирование.

В свете рисков, преимуществ, возможной приемлемости и потенциальной экономической эффективности дополнительное проведение NAT в момент рождения или близкий к рождению (0-2 дня) может рассматриваться как приемлемый вариант, но лишь параллельно с усилиями по укреплению и распространению существующих подходов к РМД-тестированию. Сохраняется значимость существующих рекомендаций о том, что младенцы с исходно положительным результатом вирусологического теста должны без промедления начинать АРТ. В то же время следует получить второй образец, для того чтобы подтвердить первичный положительный результат вирусологического анализа. Немедленное начало АРТ способствует сохранению жизни и не должно быть отложено до получения результатов подтверждающего теста.

Вопросы реализации рекомендаций

Поскольку программы РМД по-прежнему требуют дальнейшего распространения, следует приложить все усилия к тому, чтобы увеличить охват NAT младенцев в возрасте 4-6 недель, повысить процент удержания в системе тестирования-лечения, обеспечить подтверждение положительных результатов NAT при помощи второго образца и обеспечить пребывание младенцев с отрицательным результатом NAT-тестирования в системе наблюдения до постановки окончательного диагноза. В тех случаях, когда рассматривается дополнительное проведение NAT в момент рождения, следует обеспечить эффективное сочетание со скринингом матерей на ВИЧ в момент родоразрешения и предпринять следующие шаги:

- сбор данных по результативности и практической приемлемости тестирования на ВИЧ при рождении на этапе практического внедрения;
- повышение охвата тестированием и процента удержания в системе тестирования-лечения;

- активное отслеживание младенцев с отрицательным результатом NAT при рождении в целях обеспечения их повторного обследования в 6-недельном возрасте с проведением повторного тестирования и началом терапии ко-тримоксазолом; и
- повторное тестирование младенцев с положительным результатом анализа при рождении с максимально ранним забором второго образца. АРТ следует начинать немедленно после получения первого положительного результата тестирования; если результат тестирования второго образца отрицателен, то прежде чем прерывать АРТ, следует провести третий NAT.

В популяциях с низким риском передачи ВИЧ (<5% в возрасте 6 недель), обусловленным хорошим охватом вмешательств, направленными на предотвращение передачи инфекции от матери ребенку, можно рассмотреть дополнительное проведение тестирования при рождении, поскольку предполагается, что до 70% от небольшого числа случаев остаточной перинатальной передачи (внутриутробной и интранатальной) происходит внутриутробно (28). Однако в связи с тем, что положительная предиктивная значимость любого теста в условиях низкой распространенности ВИЧ в тестируемой популяции снижается, процент ложноположительных результатов будет относительно высок. В связи с этим решающее значение имеет обеспечение повторного тестирования при любом положительном результате с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). АРТ следует начинать, не ожидая получения результата второго анализа, что связано с высоким риском смертности при внутриутробном инфицировании; если результат тестирования второго образца отрицателен, то прежде чем прерывать АРТ, следует провести третий NAT. В ситуациях с низким риском передачи ВИЧ для выявления одного инфицированного ребенка потребуется провести тестирование значительного числа младенцев (около 27:1). Следовательно, необходимо принимать во внимание доступные ресурсы и приоритеты финансирования (29).

Таблица 2.1. Последствия дополнительного проведения NAT при рождении: расчетное количество тестов, которые необходимо провести на каждого выявленного ВИЧ-инфицированного ребенка и ожидаемое количество ложноположительных результатов в соответствии с результативностью NAT и частотой передачи инфекции (29)

| | NAT в возрасте 6 недель | NAT при рождении И в возрасте 6 недель |
|--|---|---|
| Отсутствие ППМР (ожидаемая частота передачи 30% к 6 неделям - 1/3 в/у, 2/3 и/н) ^a | ВИЧ-положительные женщины: 5000 ВИЧ-инфицированные дети: 1500 Общее число NAT, которое необходимо провести: 6535 тестов Число тестов на одного ребенка с выявленной инфекцией: 4,36 На 100 детей с положительным результатом первого NAT: 2 ложноположительных результата | ВИЧ-положительные женщины: 5000 ВИЧ-инфицированные дети: 1500 Общее число NAT, которое необходимо провести: 11 035 тестов Число тестов на одного ребенка с выявленной инфекцией: 7,36 На 100 детей с положительным результатом первого NAT: 4 ложноположительных результата |
| ППМР (ожидаемая частота передачи 5% к 6 неделям - 2/3 в/у, 1/3 и/н) ^a | ВИЧ-положительные женщины: 5000 ВИЧ-инфицированные дети: 250 Общее число NAT, которое необходимо провести: 5297 тестов Число тестов на одного ребенка с выявленной инфекцией: 21,2 На 100 детей с положительным результатом первого NAT: 16 ложноположительных результата | ВИЧ-положительные женщины: 5000 ВИЧ-инфицированные дети: 250 Общее число NAT, которое необходимо провести: 10 130 тестов Число тестов на одного ребенка с выявленной инфекцией: 40,5 На 100 детей с положительным результатом первого NAT: 27 ложноположительных результата |

^a При использовании высокоэффективных ППМР-вмешательств до 75% (2/3) от небольшого числа случаев остаточной перинатальной передачи (внутриутробно = в/у и интранатально = и/н) предположительно произойдет в матке (28). Это противоречит естественному ходу передачи ВИЧ от матери ребенка, поскольку без применения вмешательств ППМР большинство случаев инфицирования происходит интранатально.

В ситуациях с высоким риском передачи ВИЧ (>5% в возрасте 6 недель), обусловленным слабым охватом вмешательств, направленными на предотвращение передачи инфекции от матери ребенку, доля детей с внутриутробным инфицированием ниже, однако общее число ВИЧ-инфицированных детей будет существенно больше. Следовательно, тестирование при рождении будет высокорезультативным при первом анализе (низкое число тестов на одного выявленного ВИЧ-инфицированного ребенка: примерно 4:1). Однако отрицательное прогностическое значение тестирования для перинатального (внутриутробного и интранатального) инфицирования в ситуациях с высоким уровнем передачи инфекции невелико. В связи с этим крайне важно обеспечить удержание в системе тестирования и активное отслеживание младенцев, у которых при рождении результат NAT был отрицательным (29) (таблица 2.1).

2.5.3 Методы диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев и детей по месту оказания помощи

Раннее установление диагноза у детей по месту пребывания

НОВОЕ

Рекомендация

Методы исследования нуклеиновых кислот (NAT) разработаны и валидированы для использования в месте оказания помощи или недалеко от него подходят для раннего ВИЧ-тестирования у младенцев (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Общая информация

Вирусологические методы разработаны с целью выявления либо вирусной нуклеиновой кислоты (ДНК ВИЧ, РНК ВИЧ или нуклеиновая кислота в целом), либо ультрачувствительного антигена p24 (Us p24 Ag). В настоящее время качественное определение ДНК ВИЧ или РНК методом NAT чаще всего проводится с использованием венозной и/или капиллярной крови, подготовленной в виде сухих мазков крови на фильтровальной бумаге; образцы собирают и готовят в местных лечебных учреждениях и транспортируют для тестирования в централизованные лаборатории. Такие инновационные методы, как NAT, которые могут использоваться непосредственно по месту пребывания пациента, служат потенциальным разрешением проблемы дефицита лабораторных служб тестирования, давая возможность получения результатов в день забора образцов, что может способствовать улучшению охвата тестированием и большей преемственностью с системой лечения. Клиническая значимость РМД, проводимой по месту пребывания пациента, может быть максимальной в тех случаях, когда длительный период до получения лабораторных результатов ассоциируется с потерей для наблюдения пар «мать-ребенок» и повышенной младенческой смертностью (19).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Анализ точности диагностического тестирования (30) был проведен с целью оценки результативности методов РМД, проводимого непосредственно в месте нахождения ребенка, в сравнении с золотым стандартом - NAT, осуществляемым в лаборатории. В трех исследованиях изучалось вирусологическое тестирование с использованием двух платформ ПЦР с обратной-транскриптазой (ОТ), применяемых по месту пребывания пациента (31-33). Все исследования проводились в субсахарской Африке: в одном исследовании тестирование осуществлялось на местах, в двух образцы направляли на тестирование в лабораторию. Общая чувствительность и специфичность исследований составили соответственно 97,8% (95%-ный ДИ 96,0-98,8%) и 99,9% (95%-ный ДИ 99,5-100,0%). Исследования ограничивались тем фактом, что ни в одном из них не использовались коммерчески доступные анализы или версии анализов, которые получили строгое регуляторное одобрение. Лишь два исследования проводились независимо от производителя тест-платформы (31, 32), и, несмотря на то, что платформы РМД, осуществляемой в местах пребывания пациентов, оказались весьма точными, индексный тест во всех

исследованиях часто проводился в лабораторных условиях, а не в типичных «полевых» условиях, где их результаты могли оказаться хуже. Кроме того, отсутствовали сведения о результативности этих анализов в случае их проведения при рождении.

Предполагаемые преимущества РМД, проводимой в местах пребывания пациентов, весьма существенны: быстрое получение результатов, меньшие потери в ходе процесса тестирования, относительная портативность и возможность передачи заданий от референс-лабораторий в клинические лаборатории, не располагающие столь совершенным оборудованием. Имеется возможность равной доступности служб тестирования для отдаленных и сельских районов. Кроме того, данный подход дает возможность более гибкого использования благодаря потенциальному включению таких тестов, как вирусная нагрузка ВИЧ и ТБ-диагностика, что может облегчить интеграционный характер программы. Однако имеются и потенциальные риски, ассоциирующиеся с некоторым снижением чувствительности в сравнении с лабораторным тестированием, частотой ошибок, которая может потребовать сбора дополнительных образцов, забираемых из пятки, и низкой производительностью большинства устройств. Некоторые платформы непригодны для использования в учреждениях первичной медицинской помощи и в большей степени подходят для районных лабораторий, учитывая уровень навыков, необходимых для работы с оборудованием, и потребности в электрической энергии.

Опыт проведения тестирования CD4 по месту оказания помощи свидетельствует о том, что введение РМД на местах может быть достаточно широко применимо и хорошо воспринимается пациентами и медицинскими работниками, в отличие от лабораторного тестирования (33-35). Тестирование CD4 по месту оказания помощи продемонстрировало также удобство делегирования задач от лабораторий клиницистам и непрофессиональным медицинским работникам.

Несмотря на несколько меньшую чувствительность, РМД по месту оказания помощи дает возможность быстрого получения результатов тестирования и клиническое преимущество ВИЧ-инфицированным детям в сравнении с лабораторным анализом NAT; предполагается, что во многих условиях этот метод будет экономически выгодным (27). Независимо от того, подтверждали ли результат первичного анализа, проведенного в месте пребывания пациента, лабораторным NAT или же вторым NAT, проводившимся по месту оказания помощи, результаты были сходными, если вероятность получения результатов при любом из использовавшихся анализов была достаточно высока.

Несмотря на ограниченный опыт использования этого метода, имеющийся на сегодняшний день, потенциальные технические преимущества и ожидаемое положительное влияние на расширение масштаба РМД по месту оказания помощи говорят в пользу целесообразности применения РМД по месту оказания помощи при диагностике ВИЧ у детей при условии проведения второго теста, подтверждающего положительный результат, как и при любом NAT. Преимуществами являются сокращение длительности ожидания результатов, более скорое начало лечения и повышение вероятности удержания пациентов в структуре мероприятий тестирования и лечения.

Вопросы реализации рекомендаций

В настоящее время опыт использования программ внедрения раннего тестирования по месту оказания помощи крайне мал. Практические аспекты, в частности, как обеспечить контроль качества, как подтвердить первоначальный результат тестирования на ВИЧ методом NAT, когда начинать АРТ после получения положительного результата тестирования в по месту оказания помощи и как обеспечить поступление результатов тестирования, проведенного по месту оказания помощи, в национальную базу данных РМД, должны быть рассмотрены в ходе целенаправленного исследования практического внедрения метода и уроков, извлеченных из опыта реализации программы. РМД в местах пребывания пациентов, как предполагается, будет дополнять и укреплять стандартные подходы к тестированию, предоставляя возможность более гибкого и быстрого тестирования, которое может осуществляться персоналом, не имеющим отношения к лаборатории (36). Децентрализация АРТ или укрепление систем направления на АРТ будет иметь критическое значение для обеспечения перехода от сокращения времени ожидания результатов тестирования к улучшению исходов лечения для детей.

Экспресс-тесты серологической диагностики ВИЧ-инфекции

НОВОЕ

Рекомендации

Экспресс-тесты для серологической диагностики ВИЧ подходят для оценки экспозиции ВИЧ только у младенцев до 4-месячного возраста. Статус экспозиции ВИЧ у младенцев и детей в возрасте 4-18 месяцев следует подтверждать серологическими тестами на ВИЧ-инфекцию у матери (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Экспресс-метод серологической диагностики ВИЧ можно использовать в возрасте 9 месяцев для исключения ВИЧ-инфекции у бессимптомных ВИЧ-экспонированных младенцев (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Экспресс-метод серологической диагностики ВИЧ можно использовать для установления диагноза ВИЧ-инфекции у детей старше 18 месяцев в соответствии с национальной стратегией тестирования (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Общая информация

ВОЗ рекомендует использовать серологический анализ для диагностики ВИЧ у детей старше 18 месяцев и для проверки экспозиции у младенцев и у детей до 18 месяцев. Использование серологического анализа было рекомендовано также в 9-месячном возрасте в целях исключения установленного диагноза ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированных детей, чувствующих себя хорошо (37).

Дети, которые начинают АРТ уже в возрасте 3-6 месяцев, вряд ли испытают развитие антительного ответа на вирус и могут иметь ложноотрицательный результат тестирования на ВИЧ при использовании серологического метода. В связи с этим не следует использовать тестирование на антитела для подтверждения или исключения инфекции у детей, которые уже получают АРТ (38-40).

Анализ на антитела против ВИЧ позволяет достоверно обнаружить анти-ВИЧ антитела у детей, но не дает возможность отличить персистирующие материнские антитела против ВИЧ от антител, образующихся в организме ребенка. Таким образом, положительный тест на анти-ВИЧ антитела у младенцев и детей до 18 месяцев подтверждает экспозицию ВИЧ, но не позволяет окончательно диагностировать инфекцию. Напротив, присутствие анти-ВИЧ антител представляет собой быстрый и достоверный способ окончательного установления диагноза ВИЧ-инфекции у детей старше 18 месяцев, поскольку материнские антитела против ВИЧ при этом уже не выявляются. В современном руководстве ВОЗ отмечено, что использование тестирования на анти-ВИЧ антитела рекомендовано при минимальной чувствительности теста 99% и минимальной специфичности 98% (41).

В продаже имеются экспресс-тесты, результативность которых сравнима с параметрами лабораторных серологических анализов. Эти тесты может быть особенно целесообразно использовать в условиях ограниченных ресурсов, поскольку они могут проводиться как в клинике, так и социальных организациях, требуя минимальной инфраструктуры. Существуют, однако, некоторые сомнения относительно результативности экспресс-тестов, в частности, в отношении их способности выявлять факт экспозиции и эффективно исключать ВИЧ-инфекцию в различные возрастные периоды (41).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Оценка экспозиции ВИЧ у младенцев и детей до 18 месяцев

Анализ точности диагностического теста был проведен с целью изучения результативности экспресс-диагностики серологического анализа при оценке экспозиции ВИЧ и диагностики ВИЧ в различные моменты времени (42). В четырех обнаруженных исследованиях показано, что диагностическая точность современного коммерчески доступного экспресс-теста тесно коррелирует с параметрами референтного стандартного метода (твердофазного иммуноферментного анализа [ELISA]) у детей в возрасте 0–3 месяцев, если антитела матери находятся на определенном уровне, при этом средняя чувствительность теста составляет 95,4% (95%-ный ДИ: 89,3–98,1%), а средняя специфичность – 99,7% (95%-ный ДИ: 92,2–100,0%). Результативность анализа методом экспресс-диагностики после 4-месячного возраста была ниже: средняя чувствительность выявления экспозиции ВИЧ снизилась до 51,9% (95%-ный ДИ: 40,9–62,8%); вероятно, это является результатом исчезновения материнских антител.

Несмотря на то, что экспресс-тесты дают важную возможность расширить доступность и охват ВИЧ-тестированием, в том числе в сельских и отдаленных районах, имеющиеся доказательства свидетельствуют о потенциально высоком риске невыявления ВИЧ-экспонированных детей в возрасте старше 4 месяцев при использовании данного варианта тестирования. Тестирование матерей является лучшим способом проверки факта экспозиции и по возможности должно иметь приоритетное применение. Если тестирование матерей невозможно, экспресс-тест для серологической диагностики ВИЧ может использоваться для проверки экспозиции ВИЧ только у детей до 4-месячного возраста. Напротив, если экспресс-метод используется у младенцев и детей 4–8 месяцев, отрицательный результат не следует рассматривать как окончательный довод в пользу исключения экспозиции ВИЧ; при этом в 18-месячном возрасте следует предпринять повторное тестирование. Если ребенок до 18 месяцев заболевает, а обследовать мать для установления экспозиции ВИЧ невозможно, следует провести NAT независимо от результата экспресс-теста (таблица 2.2).

Исключение ВИЧ-инфекции в девять месяцев у ВИЧ-экспонированных детей

Проведение серологического тестирования в возрасте 9 месяцев рекомендовано в качестве способа исключения ВИЧ-инфекции и более быстрого получения заключительного диагноза у ВИЧ-экспонированных детей, которые не получают грудного вскармливания, в качестве альтернативы тестированию у детей, достигших 18-месячного возраста. Существуют, однако, сомнения в отношении производительности экспресс-метода серологической диагностики в качестве способа исключения ВИЧ-инфекции у детей, бесспорно, контактировавших с ВИЧ. Доказательства диагностической точности экспресс-теста для оценки ВИЧ-инфекции у детей и подростков были получены в 11 исследованиях; результаты всех этих исследований относятся к коммерчески доступным методикам анализа (42). Диагностическая точность оказалась очень низкой у младенцев в возрасте 0–9 месяцев, поскольку присутствие материнских антител в организме детей обуславливало высокую частоту ложноположительных результатов. При усреднении по всем методам анализа в возрасте 7–9 месяцев чувствительность составила 94,2% (95%-ный ДИ: 83,2–98,2%), а средняя специфичность – 81,2% (95%-ный ДИ: 61,1–92,2%). Если анализ ограничивали младенцами с известной экспозицией ВИЧ, чувствительность дополнительно повышалась, достигая 99,8% (95%-ный ДИ: 99,5–100,0%), что свидетельствует об очень низком риске получения ложноотрицательных результатов. В свете низкого риска ложноотрицательных результатов, в частности, при рассмотрении детей, у которых имелись сведения о контакте с ВИЧ, экспресс-методы диагностики можно использовать в возрасте 9 месяцев в качестве серологического способа исключения диагноза ВИЧ-инфекции. Однако дети, которые находятся на грудном вскармливании и, следовательно, продолжают подвергаться риску заражения ВИЧ, требуют использования соответствующей возрасту стратегии тестирования в конце периода грудного вскармливания с целью окончательного исключения ВИЧ-инфекции и установления окончательного ВИЧ-статуса. ВИЧ-экспонированные дети с положительным результатом экспресс-теста в возрасте 9 месяцев и позднее, должны пройти обследование методом NAT с целью подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции. Если NAT положительный, следует срочно начать АРТ, не дожидаясь, пока результат второго NAT подтвердит диагноз. Если второй NAT отрицателен, ВИЧ-инфекция исключается, если только ребенок не находится до сих пор на грудном вскармливании: в этом случае повторное тестирование проводится в конце грудного вскармливания; это необходимо для окончательного установления статуса ВИЧ-инфицирования.

Таблица 2.2. Использование экспресс-методов серологического тестирования на ВИЧ с учетом возраста, статуса экспозиции и практики грудного вскармливания

| Возрастная группа | Известная экспозиция ВИЧ | Неизвестный статус экспозиции ВИЧ и грудное вскармливание | Неизвестный статус экспозиции ВИЧ и отсутствие грудного вскармливания ^a |
|-------------------|--|---|--|
| 0-4 месяца | Бесполезно, поскольку экспозиция неизвестна, а экспресс-тест не может установить статус инфицирования | Тестирование матери Если мать отсутствует, экспресс-тест у ребенка позволяет достоверно оценить экспозицию | Тестирование матери Если мать отсутствует, экспресс-тест у ребенка позволяет достоверно определить факт экспозиции |
| 5-8 месяцев | Бесполезно, поскольку экспозиция известна, а экспресс-тест не может установить статус инфицирования в этом возрасте | Тестирование матери Если мать отсутствует, положительный результат экспресс-теста свидетельствует об экспозиции, однако отрицательный результат экспресс-теста не позволяет ее исключить. Детям с положительным результатом экспресс-теста для подтверждения инфекции требуется NAT. Детям с отрицательным результатом экспресс-теста, которые продолжают грудное вскармливание, проведение NAT требуется в конце периода грудного вскармливания. Если ребенок болен, а мать отсутствует, NAT проводится сразу же для оценки статуса инфицирования ВИЧ. | Тестирование матери Если мать отсутствует, экспресс-тест у ребенка не позволяет полностью исключить экспозицию. Если ребенок болен, а мать отсутствует, NAT проводится сразу же для оценки статуса инфицирования ВИЧ. |
| 9-18 месяцев | Экспресс-тест может использоваться для исключения установленного диагноза ВИЧ-инфекции. Детям с <i>положительным</i> результатом экспресс-теста для подтверждения инфекции все же требуется NAT. Детям с <i>отрицательным</i> результатом экспресс-теста, которые продолжают грудное вскармливание, проведение NAT требуется в конце периода грудного вскармливания. | Тестирование матери Если мать отсутствует, положительный результат экспресс-теста указывает на экспозицию, однако отрицательный результат экспресс-теста не позволяет полностью ее исключить. Детям с положительным результатом экспресс-теста для подтверждения инфекции требуется NAT. Экспресс-тест может использоваться для исключения установленного диагноза ВИЧ-инфекции. Детям с положительным результатом экспресс-теста для подтверждения инфекции требуется NAT. Детям с отрицательным результатом экспресс-теста, которые продолжают грудное вскармливание, проведение NAT требуется в конце периода грудного вскармливания. Если ребенок болен, а мать отсутствует, NAT проводится сразу же для оценки статуса инфицирования ВИЧ. ^b | Тестирование матери Если мать отсутствует, экспресс-тест у ребенка не позволяет полностью исключить экспозицию. Экспресс-тест может использоваться для исключения установленного диагноза ВИЧ-инфекции. • Детям с <i>положительным</i> результатом экспресс-теста для подтверждения инфекции требуется NAT. • Дети с <i>отрицательным</i> результатом экспресс-теста, которые не получают грудного вскармливания, могут считаться неинфицированными. Если ребенок болен, а мать отсутствует, NAT проводится сразу же для оценки статуса инфицирования ВИЧ. |
| >18 месяцев | Серологическое тестирование (включая экспресс-тесты) рекомендуется для оценки статуса ВИЧ-инфекции, если ребенок уже не получает грудного вскармливания. Если ребенок получает грудное вскармливание, серологическое тестирование (включая экспресс-методы) следует применить через 3 месяца после прекращения грудного вскармливания. | | |

^a Не получал грудного вскармливания как минимум 12 недель перед тестированием.

^b Рассмотреть целесообразность начала АРТ по поводу предполагаемой ВИЧ-инфекции, если имеется высокая степень подозрения, в процессе ожидания результатов NAT, в особенности при положительном результате экспресс-теста.

Диагностика ВИЧ у детей старше 18 месяцев

В пяти важных исследованиях показано, что диагностическая точность у пациентов старше 18 месяцев при использовании доступных на сегодняшний день коммерческих анализов соответствует существующим ранее установленным ВОЗ стандартам серологического тестирования: средняя чувствительность анализов составила 97,6% (95%-ный ДИ: 89,7-99,5%), а средняя специфичность - 99,1% (95%-ный ДИ: 97,7-99,7%) (33). Риск получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов, по-видимому, ограничен и менее значим, чем потенциальное увеличение охвата детей тестированием, в частности при выполнении национальных валидированных алгоритмов тестирования, используемых у взрослых.

Вопросы реализации рекомендаций экспресс-тестирования у детей и младенцев.

В целом использование экспресс-тестирования у младенцев и детей обеспечит доступность тестирования на ВИЧ в сельских и удаленных районах. Несмотря на то, что формальная оценка влияния на затраты недоступна, ЭТ менее дороги, чем серологические анализы, проводимые в лабораториях (с учетом общей стоимости тестирования, а не только стоимости тест-наборов)

2.5.4 ВИЧ-тестирование и консультирование по инициативе медицинского работника у младенцев и детей

НОВОЕ

Рекомендации

В условиях генерализованной эпидемии младенцы и дети с неизвестным ВИЧ-статусом, которые госпитализируются в стационар или наблюдаются амбулаторно в связи с недостаточностью питания, должны пройти стандартное тестирование на ВИЧ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

В условиях генерализованной эпидемии младенцам и детям с неизвестным ВИЧ-статусом должна быть предоставлена возможность тестирования на ВИЧ амбулаторно или в прививочных пунктах (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

НОВОЕ

Положения надлежащей практики

В любых эпидемических условиях следует предлагать тестирование на ВИЧ всем без исключения детям, родители которых инфицированы ВИЧ; если такие дети оказываются инфицированными или имеют высокий риск инфицирования в результате грудного вскармливания, следует передать их в службы лечения или профилактики.

Общая информация

Доступ к РМД по большей части ограничивается детьми, которые родились у матерей, включенных в программы ППМР и участвующих в них. У таких женщин риск вертикальной передачи в целом очень мал, поэтому большинство детей, проходящих РМД, имеют отрицательные результаты тестирования. Напротив, у матерей, которым проводятся неадекватные вмешательства или не проводятся вмешательства ППМР, риск передачи существенно выше, однако их дети, вероятно, не проходят тестирование и не регистрируются в качестве ВИЧ-инфицированных. Это обуславливает выраженный разрыв между охватом и потребностью в АРТ среди детей и стойко сохраняющуюся высокую ВИЧ-ассоциированную смертность у детей. В предшествующем руководстве ВОЗ подчеркивается

важность обнаружения случаев инфицирования и проведения тестирования вне программ ППМР, для того чтобы выявить детей, которые не получают преимуществ от вмешательств ППМР, однако по разным причинам РИТС у детей не получило оптимального распространения (20).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Был предпринят систематический обзор, целью которого являлось сравнение стандартного подхода к тестированию детей и младенцев в программах ППМР и тестирования в ряде клинических ситуаций за пределами программы ППМР (47). Первичным исследовавшимся исходом были результаты тестирования в плане частоты серопозитивности по ВИЧ и приемлемости ухаживающими лицами. Задача заключалась в получении дополнительных доказательств в целях укрепления и контекстуализации рекомендаций по тестированию ВИЧ-инфицированных детей.

Не обнаружено исследований, в которых проводилось бы прямое сравнение результата тестирования в программах ППМР и тестирования за пределами этих программ. Однако выявлено 24 исследования, в которых сообщалось о результатах РИТС у детей до 5 лет в разнообразных ситуациях, в том числе в амбулаторных и стационарных условиях, центрах питательной реабилитации и вакцинационных кабинетах. Двадцать два из 24 исследований были проведены в субсахарской Африке, 18 из 22 - в популяциях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (свыше 5%). В одном исследовании приведены данные амбулаторной клиники и клиники иммунизации (41), однако в остальных результаты оценивались только в одной популяции (в условиях стационара в 16 исследованиях, в амбулаторных клиниках - 2, в центрах питания - 3 и в клиниках иммунизации - 2).

Треть исследований были проведены в течение или после 2013 года, когда ВОЗ выпустила руководство по использованию трехкомпонентной АРТ у всех беременных кормящих грудью женщин (варианты В или В+). Число положительных результатов теста было очень высоким в педиатрических популяциях, обследованных в стационаре (22,5%; 95%-ный ДИ 16,0-29,0%) и в центрах питания (14,2% 95%-ный ДИ 2,3-26,1%). Частота была ниже в клиниках иммунизации и в амбулаторных популяциях, составляя соответственно 3,3% (95%-ный ДИ 0-6,9%) и 2,7% (95%-ный ДИ 0,3-5,2%). Частота получения положительных результатов существенно варьировала по географическим регионам. По данным 18 исследований, проведенных в восточной и южной Африке, распространенность составила 22,6% (95%ДИ 17,2-28,0%), тогда как в четырех исследованиях, проводившихся в западной и центральной Африке (где популяционная распространенность ВИЧ ниже) встречаемость инфекции составляла менее половины: 9,7% (95%-ный ДИ 2,2-17,2%). Число исследований, проведенных в Азии и Океании, слишком мало для отдельного рассмотрения.

Всего обнаружено восемь исследований, в которых использовался универсальный подход к тестированию в условиях детских стационаров; эти исследования сравнивали с восемью исследованиями, в которых использовалась методика оценки симптомов с целью установления детей, подлежащих тестированию. Несмотря на то, что подход к тестированию на основе клинических симптомов характеризовался несколько более высокой частотой положительных результатов: (23,1%, 95%-ный ДИ 14,9-31,3% в сравнении с 21,9%, 95%-ный ДИ 12,4-31,4%), это различие не было статистически значимым.

Данные из стран с низкой распространенностью ВИЧ были немногочисленными, однако в одном исследовании, проведенном в западной Африке, частота положительных результатов в центрах питания составила 25% (49); это говорит о том, что при низком охвате мероприятиями по предотвращению передачи инфекции от матери ребенку число положительных результатов РИТС в отдельных популяциях может быть значительным, даже в условиях общей низкой распространенности ВИЧ в стране. Неопубликованные данные из Эфиопии свидетельствуют о том, что распространенность среди детей (даже в стационарах) существенно снизилась за последние 10 лет, однако остается стабильно высокой (более 5%) среди детей индексных клиентов (Tsague T, UNICEF, личное сообщение, июнь 2015 г.).

Сообщения об экономической эффективности тестирования детей на ВИЧ в отдельных педиатрических учреждениях здравоохранения отсутствуют. Показано, что интеграция ВИЧ-служб (в том числе тестирования на ВИЧ) в другие программы здравоохранения в целом экономически эффективна, однако экономическая эффективность РИТС у детей (в особенности в программах иммунизации и

амбулаторных клиниках, где процент положительных результатов, вероятно, будет ниже) будет зависеть от таких факторов, как распространенность инфекции среди матерей и охват ППМР (50). В условиях высокой распространенности ВИЧ и при низком охвате ППМР вероятно, что тестирование младенцев и детей будет представлять стратегию предотвращения ВИЧ-ассоциированной смертности, характеризующуюся высокой экономической эффективностью. В целом РИТС у младенцев может выявлять ВИЧ-экспонированных младенцев с определяемым уровнем антител, но не инфицированных, что дает возможность предотвратить передачу во время грудного вскармливания.

Из 24 исследований, оценивавшихся в ходе систематического обзора, в 13 сообщается о частоте приемлемости тестирования на ВИЧ среди ухаживающих лиц. Приемлемость варьировала в зависимости от места проведения тестирования, а также от региона, однако в среднем приемлемость была высокой: 92,2% (73-100%). Большинство опрошенных ухаживающих лиц мотивировали принятие тестирования желанием узнать ВИЧ-статус ребенка (78,1%). Некоторые (4,9%) приняли это решение под влиянием других родителей, которые провели тестирование своих детей. В исследовании, проведенном в Южно-Африканской Республике, где оценивались приемлемость и осуществимость рутинного тестирования на ВИЧ в клиниках иммунизации, лишь чуть больше половины отобранных для анализа детей и ухаживающих лиц принимали тестирование на ВИЧ (51). Группа по разработке руководства сформулировала сильную рекомендацию о проведении рутинного тестирования на ВИЧ у младенцев и детей, госпитализированных в стационар или посещающих клиники вспомогательного питания, отметив существующий обширный опыт применения программы тестирования наряду с высоким уровнем ее выполнимости и приемлемости, несмотря на низкое качество доказательств.

Вопросы реализации рекомендаций

Несмотря на тот факт, что активное выявление и РИТС у детей практикуются с 2007 года, охват населения выполнением этой рекомендации низок. Подобный дефицит охвата, в особенности среди подростков и детей старшего возраста, отчасти обусловлен проблемой юридического возраста предоставления согласия и неохотным раскрытием информации о ВИЧ-статусе медицинским работникам. В недавно проведенном исследовании (шесть клиник, Зимбабве) выявлено множество других факторов, в том числе ожидаемое отсутствие значимости при проведении тестирования у старших детей и предположение о том, что тестирование у детей, не предъявляющих жалоб, необязательно (52). Также среди причин отказа от тестирования фигурируют дефицит времени и реактивов и сложности при контакте с ухаживающими за детьми мужчинами. В то же время при опросе, проведенном ВОЗ в 17 странах среди медицинских работников, лиц, принимающих решения, и руководителей программ было обнаружено, что почти половина респондентов считали, что тестирование детей в клиниках иммунизации провести легко или даже очень легко, что говорит о высокой доступности осуществления этой тактики. Опыт стран, которые пытались развернуть систему РИТС у детей, подчеркивает важность взаимодействия со службами наблюдения за детьми, которые контактировали с инфекцией или были инфицированы. Процесс передачи детей в систему дальнейшего наблюдения может быть проще у детей в условиях стационара, чем в амбулаторных клиниках с высокой пропускной способностью. Негативное влияние тестирования на ВИЧ на охват другими важными вмешательствами у детей, в частности, иммунизацией, указывалось в качестве аргумента против интеграции ВИЧ-тестирования в деятельность иммунизационных клиник (53). В исследовании, проведенном в Объединенной Республике Танзания, показано, что интеграция тестирования на ВИЧ сопровождалась повышением частоты иммунизации в городских центрах, однако в сельских учреждениях наблюдалось снижение этой частоты, что может отражать большую активность стигматизации в сельских сообществах (54).

Основные пробелы в научных исследованиях

В целях полномасштабного внедрения стратегии тестирования детей следует преодолеть множество пробелов в клинических исследованиях. Оптимальное время первого вирусологического тестирования для диагностики ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированных детей требует дальнейшего изучения в контексте более широкой экспозиции материнской АРТ и постнатальной профилактики многочисленными препаратами. Аналогично, требуются дополнительные опыт и информация в отношении влияния добавления вирусологического тестирования при рождении на успешное начало АРТ в периоде новорожденности, исходы лечения у

младенцев и охват вирусологическим тестированием в 6-недельном возрасте. Доступность и приемлемость вирусологического тестирования при рождении необходимо также дополнительно изучить в контексте национальных программ в условиях различной заболеваемости и в разных эпидемических контекстах.

Кроме того, необходимо проведение полевых испытаний коммерчески доступных методов обследования по месту оказания помощи в целях подтверждения точности результатов и определения стратегического места этого метода в национальных программах. Помимо этого, необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния применения РМД по месту пребывания пациентов на ведение пациентов, лечение и исходы лечения у младенцев. Частота тестирования в период грудного вскармливания и отъема от груди должна быть изучена в целях расширения возможностей ранней диагностики в этот период.

2.6 Другие приоритетные группы населения

2.6.1 Подростки

В условиях высокой заболеваемости существует две группы подростков (в возрасте 10-19 лет), нуждающихся в доступе к тестированию на ВИЧ: 1) подростки, инфицированные ВИЧ в перинатальном периоде, у которых диагноз не был установлен в младенческом и раннем детском возрасте; и 2) подростки, которые заразились ВИЧ половым путем или при использовании инъекционных наркотиков, в частности, лица, принадлежащие к ключевым популяциям. ВОЗ разработала специальные руководства по предоставлению услуг ВИЧ-тестирования подросткам (7).

Рекомендации

- Подросткам из ключевых групп населения при любых условиях следует предлагать услуги ВИЧ-тестирования с возможностью направления в службы профилактики, лечения и ухода (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).
- Подросткам с ВИЧ-инфекцией следует разъяснить возможные преимущества и риски разглашения своего ВИЧ-статуса. Следует помочь им в выборе того, когда, как и кому раскрыть (или не раскрывать) эту информацию (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Генерализованная эпидемия ВИЧ

- Всем подросткам в условиях генерализованной эпидемии следует предлагать услуги ВИЧ-тестирования с возможностью направления в службы профилактики, лечения и ухода (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Концентрированная эпидемия ВИЧ

- Подросткам в условиях концентрированной или неактивной эпидемии должны быть доступны услуги тестирования на ВИЧ с возможностью направления в службы профилактики, лечения и ухода (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Источник:

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>)

Руководство по тестированию на ВИЧ и консультированию и медицинскому обслуживанию подростков, инфицированных ВИЧ. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>)

2.6.2 Беременные женщины

ВОЗ опубликовала детальные инструкции по ВИЧ-тестированию у беременных женщин в популяциях с низкой и высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией (1). Выявление ВИЧ-положительных беременных женщин и своевременное начало их лечения несет преимущества для женщин, младенца и сексуального партнера женщины. Тестирование беременных женщин представляет один из наиболее успешных примеров популяционного тестирования по инициативе медицинского работника; в настоящее время во многих странах с высокой нагрузкой ВИЧ-инфекции частота охвата превышает 90% (55). Рутинное предоставление возможности ВИЧ-тестирования во время первого визита антенатального наблюдения играет критическую роль во внедрении повсеместной АРТ для всех беременных женщин, страдающих ВИЧ-инфекцией (вариант В+), и достигаемом в результате существенном снижении числа случаев нового инфицирования у детей.

Рекомендации

Высокая распространенность инфекции

- Следует предусмотреть РИТС для женщин в качестве стандартного компонента медицинского обслуживания во всех системах антенатального обслуживания, родильных, послеродовых отделениях и педиатрических учреждениях. В условиях распространенного грудного вскармливания лактирующие серонегативные матери должны периодически проходить повторное тестирование на всем протяжении периода грудного вскармливания.
- Все ВИЧ-негативные беременные женщины должны пройти повторное тестирование в третьем триместре, после родов и/или во время родов, что связано с высоким риском заражения ВИЧ во время беременности.

Низкая распространенность ВИЧ-инфекции

- Беременным женщинам, наблюдающимся в условиях рододовой клиники, следует предоставить возможность РИТС в качестве ключевого компонента мероприятий, направленных на:
 - по предотвращению передачи ВИЧ от матери к ребенку;
 - объединению тестирования на ВИЧ с другими ключевыми тестами (на вирусный гепатит, сифилис и т.д.), в соответствии с особенностями популяции;
 - повторному тестированию ВИЧ-негативных беременных женщин из серодискордантных пар, относящихся к ключевым группам населения или с постоянным риском заражения ВИЧ.

Источник:

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>)

Выдача результатов тестирования на ВИЧ и сообщения о повторном тестировании и консультировании у взрослых. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_re_testing/en/index.htm).

2.6.3 Пары и партнеры

Партнерам и членам семей (включая детей) всех пациентов, включенных в систему наблюдения и лечения ВИЧ, должно быть предложено проведение тестирования на ВИЧ. Существуют бесспорные доказательства того, что многие люди, инфицированные ВИЧ, в том числе пациенты, получающие АРТ, имеют неинфицированных партнеров. Такие пары называют серодискордантными парами. В популяциях пациентов с ТБ рутинное тестирование на ВИЧ должно быть предложено всем пациентам с предположительным и установленным диагнозом ТБ; партнерам ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ следует предложить добровольное тестирование на ВИЧ, рекомендуя взаимное раскрытие статуса ВИЧ-инфицирования (сильная рекомендация, низкое качество доказательств в соответствии с рекомендацией для партнеров всех людей, инфицированных ВИЧ). В программах контроля ТБ должно быть

предусмотрено предоставление возможности HTS в ходе их выполнения и оказания рутинных услуг. ВОЗ опубликовала детальные инструкции по обслуживанию серодискордантных пар и пар, в которых оба партнера инфицированы и нуждаются в лечении (56).

Рекомендации

- Парам и партнерам необходимо предложить добровольное обследование на ВИЧ, а также рекомендовать взаимное раскрытие результатов тестирования. Это относится также к парам и партнерам из ключевых групп населения (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- При антенатальном наблюдении парам и партнерам необходимо предложить добровольное обследование на ВИЧ, а также рекомендовать взаимное раскрытие результатов тестирования.
- Обследование на ВИЧ-инфекцию для пар и партнеров с поддержкой взаимного раскрытия результатов тестирования следует предлагать людям с известным ВИЧ-статусом и их партнерам (сильная рекомендация, низкое качество доказательств для всех ВИЧ-инфицированных лиц во всех эпидемических условиях; условная рекомендация, низкое качество доказательств для ВИЧ-негативных лиц в зависимости от распространенности ВИЧ-инфекции в конкретной стране).

Источник:

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>)

Руководство по парному ВИЧ-тестированию и консультированию, включая антиретровирусную терапию для лечения и профилактики у серодискордантных пар. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html>)

2.6.4 Мужчины

В условиях высокой заболеваемости количество мужчин, когда-либо проходивших тестирование на ВИЧ, ниже, чем количество таких женщин. В результате мужчины с большей вероятностью начинают АРТ на более поздних стадиях заболевания ВИЧ. К числу барьеров, препятствующих мужчинам пройти тестирование на ВИЧ, относятся страх, стигмы, мнение о том, что учреждения здравоохранения – это пространство для женщин, и прямые и косвенные расходы на медицинские услуги. Необходимо уделять больше внимания охвату мужчин услугами тестирования на ВИЧ и передаче их в структуру наблюдения и лечения.

2.6.5 Ключевые группы населения

Рекомендации

- Обследование на ВИЧ-инфекцию следует предлагать во всех ключевых группах сообщества, в закрытых коллективах, таких как тюрьмы, и в условиях специальных учреждений.
- Помимо стандартных услуг ВИЧ-тестирования на базе учреждений, в любых условиях рекомендуется предлагать ВИЧ-тестирование на уровне местной системы здравоохранения для ключевых групп населения во взаимодействии со службами профилактики, лечения и ухода (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Источник: Сводное руководство по профилактике, диагностике, лечению и медицинскому обслуживанию ключевых групп населения. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>).

В большинстве случаев заболеваемость ВИЧ в ключевых популяциях высока, и часто они имеют ограниченный доступ к службам борьбы с ВИЧ-инфекцией, включая тестирование и АРТ. В таких ситуациях необходим индивидуализированный подход и использование рекламных сообщений о тестировании на ВИЧ.

Медицинские работники должны проходить соответствующий тренинг с периодическим повторением и разъяснительными мероприятиями, что даст им необходимые навыки и понимание при предоставлении медицинских услуг взрослым и подросткам из ключевых групп населения. Медицинские работники должны уважать права каждого человека, касающиеся здоровья, конфиденциальности и отсутствия дискриминации. Взаимодействие с социальными группами ключевых групп населения и общественными организациями в плане рекомендаций или предоставления НТС, включая мероприятия, осуществляемые самими членами ключевых групп населения, может способствовать увеличению охвата НТС и его принятия в этих популяциях.

2.7 Диагностика

Подробные инструкции по соответствующим стратегиями тестирования на ВИЧ при разных типах эпидемии и в разных ситуациях приведены в *«Сводном руководстве ВОЗ по услугам ВИЧ-тестирования»* (2015). Все учреждения и организации, представляющие услуги тестирования на ВИЧ, должны принимать участие в программах обеспечения качества. Качество, достигаемое посредством систем управления качеством, играет важнейшую роль в работе любой службы тестирования: от тестирования на ВИЧ, проводимого в лабораториях и медицинских учреждениях, до тестирования на уровне общественных организаций, включая экспресс-тестирование, осуществляемое непрофессиональными работниками здравоохранения. Подробные инструкции, касающиеся системы обеспечения качества, приведены в *«Сводном руководстве ВОЗ по услугам тестирования на ВИЧ»* (2015 год) и других публикациях по это теме (57, 58).

Рекомендации

Высокая распространенность инфекции

- In settings with greater than 5% HIV prevalence in the population tested, a diagnosis of HIV positive should be provided to people with two sequential reactive tests.
 - При расхождении результатов анализа, когда 1-й анализ реактивный, 2-й нереактивный, а 3-й реактивный, результаты следует считать спорными и предложить обследуемому пройти повторное тестирование через 14 дней.
 - При расхождении результатов анализа, когда 1-й анализ реактивный, 2-й нереактивный, 3-й нереактивный, окончательный результат следует считать ВИЧ-отрицательным.

Низкая распространенность ВИЧ-инфекции

- При распространенности ВИЧ-инфекции ниже 5% в тестируемой популяции ВИЧ-положительными следует считать всех людей с тремя реактивными результатами тестирования подряд.
 - При расхождении результатов анализа, когда 1-й анализ реактивный, а 2-й нереактивный, окончательный результат следует считать ВИЧ-отрицательным. Однако при таких же результатах, если 1-й анализ относится к тестам четвертого поколения (антитело/антиген [Ат/Аг]), а 2-й анализ основывается только на антителах, результат следует считать спорным и выполнить повторное тестирование через 14 дней.
 - Если 1-й анализ реактивный, 2-й реактивный, а 3-й нереактивный, результат следует считать недостоверным и предложить обследуемому пройти повторное тестирование через 14 дней.

Все эпидемические ситуации

- При тестировании на ВИЧ можно использовать комбинации экспресс-тестов или сочетать экспресс-тест/иммуноферментный анализ (ИФА)/дополнительные тесты вместо комбинации ИФА/вестерн-блот.

Источник:

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>)

Обновленное техническое руководство по обеспечению качества экспресс-тестов диагностики ВИЧ. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).

Литература

- 1 Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>, accessed 23 September 2015).
- 2 WHO reminds national programmes to retest all newly diagnosed people with HIV. WHO information note – 22 October 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en/>, accessed 23 September 2015).
- 3 Jaspard M, Le Moal G, Saberan-Roncato M, Plainchamp D, Langlois A, Camps P et al. Finger-stick whole blood HIV-1/-2 home-use tests are more sensitive than oral fluid-based in-home HIV tests. *PLoS One*. 2014;9(6): e101148.
- 4 Malamud D, Friedman HM. HIV in the oral cavity: virus, viral inhibitory activity, and antiviral antibodies: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4:461–6.
- 5 Stekler JD, O'Neal JD, Lane A, Swanson F, Maenza J, Stevens CE et al. Relative accuracy of serum, whole blood and oral fluid HIV tests among Seattle men who have sex with men. *J Clin Virol*. 2013;58(Suppl. 1): e19–22.
- 6 Guidance on HIV disclosure counselling for children 12 years of age and younger. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/, accessed 26 October 2015).
- 7 HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en/>, accessed 26 October 2015).
- 8 Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_re_testing/en/index.htm, accessed 15 November 2015).
- 9 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>, accessed 23 September 2015).
- 10 Suthar A, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS, Saltzman AK et al. Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med*. 2013; 10(8).
- 11 Statement on HIV testing and counseling: WHO, UNAIDS re-affirm opposition to mandatory HIV testing. 28 November 2012 (http://www.who.int/hiv/events/2012/world_aids_day/hiv_testing_counselling/en/, accessed 31 October 2015).
- 12 Marston M, Becquet R, Zaba B, Moutleon LH, Gray G, Coovadia H et al. Net survival of perinatally and postnatally HIV-infected children: a pooled analysis of individual data from sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):385–96.
- 13 Newell M, Coovadia H, Cortina Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004; 364(9441): 1236–43.
- 14 Moodley D, Bobat RA, Coutsooudis A and Coovadia HM. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(10):850–2.
- 15 Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer GV, Diaz C. Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(5):382–7.
- 16 UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. (In press) (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/GARPR_2015_guidelines, accessed 31 October 2015).
- 17 Chatterjee A, Tripathi S, Gass R, Hamunime N, Panha S, Kiyaga C et al. Implementing services for early infant diagnosis (EID) of HIV: a comparative descriptive analysis of national programs in four countries. *BMC Public Health*. 2011; 11:553.
- 18 Penazzato M, Revill P, Prendergast AJ, Collins IJ, Walker S, Elyanu PJ et al. Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all? *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(7): 650–5.
- 19 Ciaranello AL, Park JE, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med*. 2011;9:59. doi: 10.1186/1741-7015-9-59.
- 20 March 2014 Supplement to the 2013 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and prevention HIV infection. Geneva; World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, accessed 16 October 2015).
- 21 Bourne DE, Thompson M, Brody LL, Cotton M, Draper B, Laubscher R et al. Emergence of a peak in early infant mortality due to HIV/AIDS in South Africa. *AIDS*. 2009;23(1):101–6.
- 22 Innes S, Lazarus E, Otwombe K, Liberty A, Germanus R, Van Rensburg AJ et al. Early severe HIV disease precedes early antiretroviral therapy in infants: are we too late? *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18914.

- 23 Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N et al. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hepatitis virales French Perinatal Cohort. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012; Jan;160(1):60–6.e1.
- 24 Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al. NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012 Jun 21;366(25):2368–79.
- 25 Mallampati D, Hannaford A, Sugandhi N, Markby J, Penazzato M. The performance of virological testing for early infant diagnosis of HIV: a systematic review [Poster]. 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver, Canada, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/posters/ias2015-poster8/en/>, accessed 15 November 2015).
- 26 International Community of Women Living with HIV (ICW) and Global Network of People Living with HIV (GNP+). Early infant diagnosis: understanding the perceptions, values and preferences of women living with HIV in Kenya, Namibia and Nigeria. 2015. (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/08/ICW-GNP-Early-Infant-Diagnosis-Perspectives-of-Women-Living-with-HIV.pdf>, accessed 31 October 2015).
- 27 Ciaranello A on behalf of the CEPAC-Pediatric Team Massachusetts General Hospital. Strategies for early infant diagnosis (EID) among known HIV-exposed infants: model-based analyses. Web Supplement C.
- 28 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 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):171–80.
- 29 Mallampati D, Markby J, Doherty M, Penazzato M. The impact of adding a virological testing at birth to the existing WHO infant testing algorithm in the 21 Global Plan countries. In: International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver, Canada (http://www.infectiousdiseasesonline.com/7th-hivped-workshop_presentations/, accessed 15 November 2015).
- 30 Ochodo E, Mallett S, Soares-Weiser K, Kakourou A, Deeks J. A systematic review of point-of-care tests for early infant diagnosis (POC EID) of HIV. Web Supplement B.
- 31 Jani IV, Meggi B, Mabunda N, Vubil A, Siteo NE, Tobaiwa O et al. Accurate early infant HIV diagnosis in primary health clinics using a point-of-care nucleic acid test. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):e1–4.
- 32 Odhiambo C, Zeh C, Ouma K. Evaluation of the simple amplification-based assay (SAMBA) qualitative point-of-care HIV-1 viral detection assay on whole blood among HIV-exposed infants in Western Kenya. ASLM International Conference 2014:44. [Oral session 3.3]
- 33 Hsiao NY, Kroon M, Dunning L, Myer L. Evaluation of the Alere q for point-of-care early infant HIV diagnosis in South Africa. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015. 23–26 February 2015, Seattle, Washington [Abstract 34].
- 34 Herbert S, Carrick G, Edwards S, Copas A, George B, Long L et al. Enhancing services for HIV-positive patients: the role of point-of-care CD4 testing. *HIV Med*. 2011;12 (Suppl. 1):15. [Abstract P4].
- 35 Pinto IC, Sabidó M, Pereira AB, Mello MB, de Melo Xavier Shimizu A, Protti BL et al. Field evaluation of a point-of-care CD4 analyzer for monitoring HIV patients in the interior of the Amazon Region, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121400.
- 36 Mangwiro AZ1, Makomva K, Bhattacharya A, Bhattacharya G, Gotoro T, Owen M et al. Does provision of point-of-care CD4 technology and early knowledge of CD4 levels affect early initiation and retention on antiretroviral treatment in HIV-positive pregnant women in the context of Option B+ for PMTCT? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67 (Suppl 2):S139–44.
- 37 Garcia-Prats AJ, Draper HR, Sanders JE, Agrawal AK, Mohapi EQ, Schutze GE. False-negative post-18-month confirmatory HIV tests in HIV DNA PCR-positive children: a retrospective analysis. *AIDS*. 2012;26(15):1927–34.
- 38 Essajee S, Vojnov L, Penazzato M, Jani I, Siberry G, Fiscus R et al. Reducing mortality in HIV-infected infants and achieving the 90.90.90 target through innovative diagnoses approaches. *J Int AIDS Soc*. 2015, 18 (Suppl 6):20299.
- 39 Kuhn L, Schramm DB, Shiao S, Strehlau R, Pinillos F, Technau K et al. Young age at start of antiretroviral therapy and negative HIV antibody results in HIV-infected children when suppressed. *AIDS*. 2015;29(9):1053–60.
- 40 Payne H, Mkhize N, Otumbe K, Lewis J, Panchia R, Callard R et al. Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy as part of the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):803–9.
- 41 WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/>, accessed 16 October 2015).
- 42 Deeks J, Mallett S, Perez Gonzalez M. A systematic review of rapid antibody tests for infant and childhood diagnosis of HIV exposure and infection. Web Supplement B.
- 43 Sanders GD, Anaya HD, Asch S, Hoang T, Golden JF, Bayoumi AM et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2010;25(6):556–63.
- 44 Schackman BR, Neukermans CP, Fontain SN, Nolte C, Joseph P, Pape JW et al. Cost-effectiveness of rapid syphilis screening in

- prenatal HIV testing programs in Haiti. *PLoS Med.* 2007;4(5):e183.
- 45 Uzochukwu BS, Obikeze EN, Onwujekwe OE, Onoka CA, Griffiths UK. Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic test, microscopy and syndromic approach in the diagnosis of malaria in Nigeria: implications for scaling-up deployment of ACT. *Malar J.* 2009;8:265.
 - 46 Batwala V, Magnussen P, Hansen KS, Nuwaha F. Cost-effectiveness of malaria microscopy and rapid diagnostic tests versus presumptive diagnosis: implications for malaria control in Uganda. *Malar J.* 2011;10:372.
 - 47 Cohn J, Whitehouse K, Trang T, Tuttle J, Lueck K. Where to test? Targeting pediatric HIV testing beyond PMTCT: a systematic review. *Web Supplement B.*
 - 48 McCollum ED, Johnson DC, Chasela CS, Siwande LD, Kazembe PN, Olson D et al. Superior uptake and outcomes of early infant diagnosis of HIV services at an immunization clinic versus an “under-five” general pediatric clinic in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60(4):e107–10.
 - 49 Asafo-Agyei SB, Antwi S, Nguah SB. HIV infection in severely malnourished children in Kumasi, Ghana: a cross-sectional prospective study. *BMC Pediatr.* 2013;13:181.
 - 50 Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect.* 2012;88(2):85–99.
 - 51 Ramirez-Avila L, Noubary F, Pansegrouw D, Sithole S, Giddy J, Losina E et al. The acceptability and feasibility of routine pediatric HIV testing in an outpatient clinic in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):1348–53.
 - 52 Kranzer K, Meghji J, Bandason T, Dauya E, Mungofa S, Busza J et al. Barriers to provider-initiated testing and counselling for children in a high HIV prevalence setting: a mixed methods study. *PLoS Med.* 2014;11(5):e1001649.
 - 53 Ndirangu J, Bärnighausen T, Tanser F, Tint K and Newell ML. Levels of childhood vaccination coverage and the impact of maternal HIV status on child vaccination status in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health.* 2009; 14(11):1383–93.
 - 54 Goodson JL, Finkbeiner T, Davis NL, Lyimo D, Rwebembera A, Swartzendruber AL et al. Evaluation of using routine infant immunization visits to identify and follow-up HIV-exposed infants and their mothers in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1): e9–e15.
 - 55 UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. (In press). (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/GARPR_2015_guidelines, accessed 31 October 2015).
 - 56 Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/>, accessed 23 September 2015).
 - 57 Laboratory quality management system: handbook. Geneva: World Health Organization; 2011 (<http://www.who.int/ihr/publications/lqms/en/>, accessed 16 October 2015).
 - 58 Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring reliability and accuracy of test results. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/199799/1/9789241508179_eng.pdf, accessed 11 February 2016).



3. КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

3

| | | |
|-----|--|----|
| 3.1 | Пероральная доконтактная профилактика для предотвращения заражения ВИЧ | 52 |
| 3.2 | Постконтактная профилактика | 61 |
| 3.3 | Комбинированная профилактика ВИЧ | 64 |

3 КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

3.1 Пероральная доконтактная профилактика для предотвращения заражения ВИЧ

Рекомендация

НОВОЕ

Пероральную доконтактную профилактику (ДКП) на основе TDF следует предлагать как дополнительную меру профилактики лицам с существенным риском¹ ВИЧ-инфицирования в рамках комбинированного подхода к профилактике ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

Источник: «Руководство по времени начала антиретровирусной терапии и первичной профилактике ВИЧ-инфекции. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

Общая информация

Пероральная ДКП ВИЧ - это использование антиретровирусных (АРВ) препаратов лицами, которые не инфицированы ВИЧ, с целью предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией.

Проведено двенадцать исследований эффективности пероральной ДКП в серодискордантных парах, у гетеросексуальных мужчин, женщин, вступающих в сексуальные взаимоотношения с мужчинами, потребителей инъекционных наркотиков и женщин-транссексуалов (1-12). При условии высокого уровня приверженности достигнут значительный уровень качества вмешательств; это говорит о ценности этих мероприятий в рамках комбинированного подхода к профилактике.

В 2012 году ВОЗ рекомендовала использовать ДКП в серодискордантных парах, у мужчин, вступающих в сексуальные связи с мужчинами, и у транссексуалов, с учетом необходимости демонстрационных проектов, которые обеспечат оптимальный подход к выполнению этих вмешательств (13). В Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции (2013) ДКП рекомендована в контексте демонстрационных проектов. В 2014 году ВОЗ разработана сводные руководства по ВИЧ-инфекции для ключевых групп населения, включая мужчин, вступающих в сексуальные связи с мужчинами, потребителей инъекционных наркотиков, сексуальных работников, транссексуалов и лиц, находящихся в тюрьмах и других закрытых коллективах (14). В этом руководстве настоятельно рекомендовалось проведение ДКП мужчинам, вступающим в сексуальные связи с мужчинами.

Данная рекомендация заменяет предшествующие рекомендации ВОЗ по ДКП и указывает на целесообразность предложения о проведении ДКП лицам, имеющим существенный риск заражения ВИЧ, не ограничиваясь какой-то конкретной популяцией. Во вставке 3.1 обсуждается определение «существенного риска». Новая рекомендация позволит охватить более широкий круг популяций, предоставляя им преимущество дополнительной возможности профилактики. Кроме того, она позволяет предлагать ДКП на основе местных эпидемиологических факторов и индивидуальной оценки, а не в соответствии с группами риска, и обеспечивает внедрение на основе локальной информации в отношении условий и обстоятельств передачи ВИЧ.

Вставка 3.1 Определение «существенного риска»

Существенный риск ВИЧ-инфекции условно определяется как заболеваемость ВИЧ, составляющая около 3 на 100 человеко-лет или выше при отсутствии доконтактной профилактики (ДКП). Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, превышающая 3/100 человеко-лет, отмечается у некоторых групп мужчин, вступающих в сексуальные связи с мужчинами, женщин-транссексуалов во многих популяциях и гетеросексуальных мужчин и женщин, сексуальные партнеры которых имеют недиагностированную или нелеченную ВИЧ-инфекцию. Индивидуальный риск внутри групп с существенным риском ВИЧ-инфекции варьирует в зависимости от индивидуального поведения и характеристик сексуальных партнеров. В большинстве исследований ДКП, изученных при формулировании данной рекомендации, группы с существенным риском заражения ВИЧ были определены и набраны в соответствии с признаком частоты заболеваемости ВИЧ у участников контрольных групп, составлявшей в большинстве исследований от 3 до 9 на 100 человеко-лет. Действительно, заболеваемость ВИЧ в контрольных группах исследований ДКП часто была выше, чем ожидалось, что говорит о том, что ДКП привлекает людей с особенно высоким риском заражения (11). В тех областях, где общая заболеваемость ВИЧ-инфекцией низка, некоторые лица с существенным риском могут быть привлечены возможностями ДКП и получить положительный эффект от ее применения.

В рекомендациях, выпущенных Национальным противовирусным обществом (экспертной группой США) в 2014 году, заболеваемость ВИЧ, превышающая 2/100 человеко-лет, рассматривается как достаточно высокая для того, чтобы предложить пациентам пероральную ДКП (15). Пороговое значение проведения ДКП может варьировать в зависимости от разнообразных факторов, включая эпидемиологические условия или тенденции, имеющиеся ресурсы и относительные затраты, практическую выполнимость и потребность в ДКП.

Средства оценки риска, позволяющие оптимальным образом оценить существенный риск, разработаны как элемент инструкций ВОЗ по внедрению ДКП, которые будут опубликованы в 2016 году.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Систематический обзор и метаанализ исследований ДКП с использованием TDF показали, что ДКП эффективно снижает риск заражения ВИЧ-инфекцией. Уровень защиты не различается в зависимости от возраста, пола, схемы лечения (TDF или FTC+TDF) и вида половых контактов при экспозиции ВИЧ (ректальный, генитальный) (16). Уровень защиты сильно зависел от приверженности лечению.

ВИЧ-инфекция

Оценка риска заражения ВИЧ-инфекцией проводилась в 11 рандомизированных контролируемых исследованиях, где ДКП сравнивалась с плацебо; в трех рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивавших ДКП с отсутствием ДКП (например, отсроченная ДКП или метод «без таблеток»); и в трех обсервационных исследованиях. Метаанализ данных 10 исследований, в которых ДКП сравнивалась с плацебо, продемонстрировал снижение риска инфицирования ВИЧ на 51% при использовании ДКП в сравнении с плацебо (16-18).

Путь заражения

При стратификации исследований по видам половых контактов (ректальный, генитальный) эффективность ДКП в разных группах оказалась сходной. Относительный риск заражения ВИЧ при использовании ДКП в сравнении с плацебо при ректальной экспозиции составил 0,34 (95%-ный ДИ: 0,15–0,80, $P = 0,01$). При вагинальном пути заражения или через половой член относительный риск инфицирования ВИЧ при использовании ДКП в сравнении с плацебо составил 0,54 (95%-ный ДИ:

0,32–0,90, $P = 0,02$) (16). Парентеральная экспозиция ВИЧ отдельно не анализировалась, поскольку всего в одно исследование открыто вошли люди, употреблявшие инъекционные наркотики, а их контакт с ВИЧ объяснялся сексуальной практикой и недостаточной доступностью стерильного инъекционного оборудования.

Пол и гендерные особенности

Из 10 рандомизированных исследований ДКП, содержащих данные об инфицировании ВИЧ, женщины принимали участие в шести исследованиях, мужчины - в семи исследованиях. ДКП оказалась эффективной как у мужчин, так и у женщин. Относительный риск ВИЧ-инфекции при использовании ДКП в сравнении с плацебо составил 0,57 (95%-ный ДИ 0,34–0,94; $P = 0,03$) у женщин и 0,38 (95%-ный ДИ 0,20–0,60; $P = 0,0001$) у мужчин. В двух плацебо-контролируемых исследованиях, прицельно посвященных женщинам, был отмечен очень низкий охват ДКП (менее одной трети) в группе активного лечения и отсутствие эффекта при исследовании в популяции намеченного лечения (7, 10). Эффективность ДКП среди женщин в четырех исследованиях, включившем как мужчин, так и женщин. Например, среди женщин моложе 30 лет в исследовании, включившем как мужчин, так и женщин, эффективность профилактики составила 72% (95%-ный ДИ: 29–92%, $P = 0,01$) при использовании TDF и 77% (95%-ный ДИ: 25–90%, $P = 0,01$) при использовании FTC+TDF для ДКП (4). Результаты недавно проведенного исследования (HPTN 067) у молодых, в основном одиноких южноафриканских женщин, получавших ДКП с использованием в открытом режиме FTC+TDF, показали, что молодые женщины способны сохранять приверженность терапии, при этом 80% из них имели достаточно высокие концентрации препарата на 4-й неделе ежедневной ДКП и 65% - на 24-й неделе (19). Необходима дополнительная информация о ДКП в группах транссексуалов.

Приверженность

При объединенном анализе всех исследований результаты указывали на существенную гетерогенность. Результаты анализа методом мета-регрессии, проведенного с целью оценки тех или иных параметров, которые оказывают влияние на эффективность ДКП в плане снижения риска заражения ВИЧ-инфекцией, показали, что приверженность служит значимым моделирующим фактором.

При стратификации исследований в соответствии с уровнем приверженности (высокий, средний и низкий, в соответствии с долей пациентов в группах активного лечения, у которых имелся выявляемый уровень препарата в крови), гетерогенность оценок эффективности существенно уменьшалась внутри подгрупп, различавшихся по приверженности; это говорит о том, что гетерогенность между исследованиями в наибольшей степени объясняется различным уровнем приверженности. Внутри подгрупп, различавшихся по приверженности, ДКП наиболее эффективна в подгруппе с высокой приверженностью (выявление свыше 70% лекарственного препарата, однако во всех исследованиях в этой группе приверженность была на уровне 80% и выше) и значительно снижала риск заражения ВИЧ в исследованиях, где уровень приверженности был средним (выявление 41–70% лекарственного препарата). Среди исследований с низкой приверженностью (выявление 40% лекарственного препарата и менее) ДКП не оказывала влияния на снижение риска инфицирования ВИЧ (16).

Безопасность

В десяти рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивавших ДКП с плацебо, были представлены данные обо всех нежелательных явлениях. Частота нежелательных явлений в разных исследованиях не различалась при использовании ДКП в сравнении с плацебо. Аналогично, не отмечено статистических различий по частоте любых нежелательных явлений в разных подгруппах, включая подгруппы, различавшиеся по способу заражения, приверженности, полу, схеме лечения, дозам лекарственных препаратов и возрасту (16).

В одиннадцати рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивавших ДКП с плацебо, были представлены данные обо всех нежелательных явлениях 3–4-й степени тяжести. В разных исследованиях не отмечено статистических различий по частоте любых нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести при использовании ДКП в сравнении с плацебо; не отмечено статистически значимых

различий при различных подгрупповых анализах, включая подгруппы, различавшиеся по приверженности, полу, схеме лечения, дозам лекарственных препаратов и возрасту (16).

В нескольких исследованиях отмечено субклиническое снижение функции почек и минеральной плотности костной ткани у лиц, использовавших ДКП (20-22). Эти субклинические изменения не сопровождались развитием клинических явлений и не прогрессировали с течением времени.

Лекарственная устойчивость ВИЧ

Риск резистентности к FTC был в целом низким (11 человек с резистентной к FTC или TDF ВИЧ-инфекцией среди 9222 пациентов, применявших ДКП, или 0,1%); в основном это наблюдалось среди лиц, которые находились в остром периоде ВИЧ-инфекции в момент начала ДКП: 7 человек из 11 с резистентной к FTC или TDF ВИЧ-инфекцией среди 9222 пользователей ДКП. Доля лиц с резистентной к лекарственным препаратам ВИЧ-инфекцией не различалась в группах ДКП и плацебо среди лиц, имеющих риск заражения, хотя число явлений было небольшим ($n = 6$ инфицированных). На каждый случай резистентности к FTC, ассоциирующийся с началом ДКП на фоне острой ВИЧ-инфекции, приходилось множество предотвращенных случаев инфицирования ВИЧ (от 8 до 50) (16). Моделирование лекарственной резистентности ВИЧ, обусловленной АРТ, согласно прогнозу, существенно превосходит число случаев резистентности, связанной с ДКП (23). Несмотря на то, что математические модели содержат данные о риске резистентности, их результаты основываются на данных клинических исследований и содержат допущения относительно риска селекции лекарственно-резистентного вируса на фоне ДКП. Неизвестно, в какой степени широкомасштабное внедрение ДКП может повлиять на общую резистентность. В связи с этим может потребоваться активный надзор в процессе расширения масштабов ДКП.

Исходы, связанные с сексуальным и репродуктивным здоровьем

Нет доказательств, свидетельствующих о том, что ДКП сопровождается компенсацией риска в сексуальной практике, в частности, уменьшения использования презервативов или увеличения количества сексуальных партнеров (24, 25).

По-видимому, ДКП не влияет на эффективность гормональной контрацепции, хотя в двух исследованиях обнаружена тенденция к увеличению числа случаев беременности у пользователей пероральных контрацептивов, одновременно получавших ДКП. При учете сопутствующих факторов в многофакторном анализе эта взаимосвязь оказалась незначимой. Пероральная ДКП не сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений, связанных с беременностью, у женщин, получавших ДКП на ранних этапах беременности (4, 10). Требуется дополнительная информация о взаимодействиях между ДКП и гормональной терапией, используемой транссексуалами.

Был проведен систематический обзор, задача которого заключалась в оценке эффективности ДКП для предотвращения ВИЧ-инфекции в контексте доступа к комбинации стандартных подходов к предотвращению ВИЧ-инфицирования (16). Во всех исследованиях ДКП предоставлялась в контексте комплекса мер по профилактике ВИЧ, включающего регулярное тестирование на ВИЧ и консультирование, предоставление презервативов, скрининг и лечение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), консультирование по приверженности и другие способы, эффективные в исследуемой популяции, в частности, доступ к контрацепции для женщин и поддерживающую терапию метадонном для лиц, потребляющих инъекционные опиаты.

Стоимость и экономическая эффективность

Пороговое значение заболеваемости ВИЧ для определения экономической целесообразности внедрения ДКП варьирует в зависимости от относительной стоимости ДКП в сравнении с лечением ВИЧ-инфекции и предполагаемой эффективностью ДКП. В некоторых ситуациях ДКП может быть экономически выгодной, однако другие вмешательства могут оказаться более экономичными и масштабируемыми. Финансовые затраты являются не единственным рассматриваемым фактором,

поскольку жизнь без ВИЧ и контроль над риском заражения ВИЧ имеют непревзойденную ценность для конкретных людей и их сообществ.

Предоставление возможности ДКП в тех ситуациях, когда заболеваемость ВИЧ выше 3 на 100 человеко-лет, предположительно является экономически выгодным во многих ситуациях. Предоставление ДКП при меньших пороговых уровнях заболеваемости все же может быть экономически целесообразным.

Анализ исследований экономической эффективности ДКП показал, что в условиях генерализованной эпидемии приоритетное предоставление ДКП лицам с существенным риском заражения ВИЧ-инфекцией ведет к повышению эффекта этого вмешательства (26). В некоторых из этих исследований показано, что ДКП экономически эффективны в контексте расширения использования АРТ; в других исследованиях такого преимущества не обнаружено. В условиях концентрированной эпидемии (например, эпидемии среди мужчин, вступающих в сексуальные взаимоотношения с мужчинами, которая наблюдается в Соединенных Штатах) ДКП может иметь значимые последствия. В исследованиях показано, что ДКП может быть экономически эффективной в зависимости от стоимости и системы распространения лекарственных препаратов, когда охват ДКП выше среди лиц, имеющих значимый риск инфицирования. Демонстрационные проекты свидетельствуют о большем охвате ДКП и приверженности среди мужчин, вступающих в сексуальные связи с мужчинами (2, 27). Результаты широко варьируют в зависимости от типа эпидемии, локализации и параметров модели, в частности, эффективности, стоимости, заболеваемости ВИЧ и целевой популяции (28).

Социальная справедливость и приемлемость

Профилактика ВИЧ у лиц, использующих ДКП, будет способствовать обеспечению равных медицинских исходов за счет поддержания их здоровья и здоровья их сексуальных партнеров. Доступ к ДКП дает также возможность воспользоваться услугами, относящимися к сексуальному здоровью, при этом лица с существенным риском заражения ВИЧ часто не получают достаточных медицинских услуг и не имеют других возможностей эффективной профилактики ВИЧ. Расширение рекомендаций, относящихся к ДКП, за пределы узко установленных групп (например, мужчины, вступающие в сексуальные отношения с мужчинами, и серодискордантные пары), позволяет обеспечить равный доступ, по-видимому, в меньшей степени способствует стигматизации, нежели лечение, направленное на особые группы риска, и приведет к снижению стоимости последующего лечения в целом за счет предотвращения ВИЧ-инфицирования в группах населения с высоким уровнем заболеваемости.

Приемлемость ДКП отмечена во многих группах населения, включая женщин, серодискордантные пары, сексуальных работников, молодых женщин, лиц, применяющих инъекционные наркотики, транссексуалов и мужчин, вступающих в половые отношения с мужчинами. В качественном обзоре литературы (131 статья, рецензированная экспертами, и 46 тезисов (29)) было показано, что люди проявляют существенный интерес к получению возможности проведения ДКП в качестве дополнительного метода профилактики ВИЧ. Поддержка ДКП в популяции основывалась на информации о безопасности и эффективности, а также о совместимости ДКП с другими профилактическими стратегиями.

Вопросы реализации рекомендаций

Применение пероральной ДКП в различных группах населения оказалось возможным в различных условиях исследований и в демонстрационных проектах. В двух плацебо-контролируемых исследованиях у женщин (7,10) были обнаружены значимые препятствия для охвата вмешательством и приверженности, в том числе социальные стигмы (страх быть заподозренным в ВИЧ-инфицировании в связи с приемом препаратов), культурные барьеры и отсутствие поддержки в семье или в обществе. Однако условия реализации программ различались в разных исследованиях. Приверженность ДКП среди женщин была высокой при предоставлении ДКП в открытом режиме (19,30).

Проект iPrEx OLE и Partners Demonstration Project показали, что внедрение ДКП возможно в разных группах населения как у мужчин, так и у женщин (1,2). Исследование PROUD, проведенное в Великобритании среди мужчин, вступающих в половые отношения с мужчинами, и имеющее дизайн, имитирующий реальные условия жизни, показало, что ДКП реально осуществима и эффективна и не сопровождается значимыми изменениями риска, связанного с поведением (11). Другие демонстрационные проекты ДКП в Ботсване, Южно-Африканской Республике и Соединенных Штатах Америки подтвердили, что защитный уровень приверженности достижим у большинства пользователей ДКП (19,30–34), хотя сохраняются сложности достижения высокого уровня приверженности среди молодых людей (34).

Вопросы реализации рекомендаций

Внедрение ДКП сопровождается значимыми сложностями, в частности, в таких юридических условиях, где нарушаются права лиц, имеющих существенный риск заражения ВИЧ. ДКП не должна заменять или препятствовать внедрению эффективных и общепризнанных мер профилактики ВИЧ, таких как использование презервативов и сокращение опасного поведения. Стигматизация является одним из пусковых факторов эпидемии ВИЧ; она может ослабевать или усиливаться в зависимости от того, каким образом распространяется ДКП. Следует способствовать внедрению ДКП в качестве положительного выбора для лиц, которым она необходима, и их социальных групп, в совокупности с другими соответствующими профилактическими вмешательствами и процедурами, включая деятельность служб сексуального и репродуктивного здоровья.

ВОЗ должна опубликовать всестороннее руководство по внедрению ДКП в 2016 году. В руководстве будут содержаться практические предложения в отношении использования человеческих ресурсов, лабораторного мониторинга, фармацевтических служб, снабжения лекарственными препаратами, консультирования, связей с общественностью, вовлечения общественности, координации услуг (включая тестирование, лечение, ДКП, постконтактную профилактику [ПКП] и другие процедуры, связанные с сексуальным поведением и репродуктивным здоровьем) и управления программой. Ниже рассмотрены различные аспекты практического внедрения.

Обучение поставщиков услуг

Медицинские работники должны пройти обучение и иметь соответствующую поддержку при оценке связанного с риском сексуального и инъекционного поведения людей, для того чтобы помочь последним оценить их риск заражения ВИЧ и спектр профилактических возможностей, включая ДКП. Это подразумевает выполнение своих обязанностей в условиях уважительности и во всей полноте, соблюдение правил обсуждения деликатных аспектов поведения и крепкую взаимосвязь между пациентом и работником, которая облегчит обсуждение препятствий и факторов, способствующих постоянному медицинскому наблюдению, приверженности и самоконтролю пациента. Медицинские работники должны помнить об эмоциональной и физической травме, которую, возможно, испытывают люди, имеющие существенный риск заражения ВИЧ-инфекцией (35). Способность уважительного осуществления работы с людьми, испытывающими травму, подразумевает развитие навыков общения. Организации, обслуживающие молодых людей, в особенности молодых женщин и представителей ключевых групп населения, играют важнейшую роль в обеспечении успеха программ лечения и профилактики ВИЧ, включая ДКП.

Участие общественности

Для того чтобы реализовать потребности популяций, имеющих существенный риск инфицирования ВИЧ, необходимо участие социума в разработке и внедрении соответствующих программ. Ниже представлены меры надлежащей практики участия общественности.

- Признать лидерство и потенциал ключевых групп населения в борьбе с эпидемией ВИЧ как на местном, так и на глобальном уровне и поддерживать их участие путем адекватного финансирования и поддержки общественных организаций.

- Обеспечить доступ к точным знаниям и информации о ДКП и раннему началу лечения за счет укрепления возможностей общественных организаций в обучении и инструктировании соответствующего сообщества относительно использования ДКП.
- Стимулировать развитие и расширять сферу деятельности общественных организаций, в особенности управляемых ключевыми группами населения.
- Гарантировать предоставление ДКП в качестве свободного выбора без насилия, а также доступ к другим мерам профилактики, которые могут оказаться предпочтительными для лиц, относящихся к группе существенного риска.
- Гарантировать соблюдение прав, включая права ключевых групп населения, за счет декриминализации спонтанной сексуальной активности и выражения гендерной принадлежности.

Преимственность между ДКП и другими медицинскими и общественными мероприятиями

Лица с существенным риском заражения ВИЧ часто не получают достаточных медицинских услуг, имеют ограниченные возможности иной эффективной профилактики ВИЧ и часто сталкиваются с социальными и юридическими проблемами. Проведение ДКП может дать им возможность более эффективного доступа к ряду других медицинских услуг и социальной поддержке, включая вакцинацию против гепатита В, мероприятия, связанные с репродуктивным и сексуальным здоровьем (в том числе контроль ИППП), психическим здоровьем, первичную медицинскую помощь и юридические услуги.

Общественные организации, в особенности работающие с ключевыми группами населения, могут играть значимую роль в разворачивании программы ДКП за счет вовлечения лиц с существенным риском, предоставления информации о доступности и использовании ДКП и развития взаимосвязей между специалистами, предоставляющими ДКП, и другими медицинскими, социальными организациями и службами общественной поддержки.

ДКП как элемент комбинированной профилактики

ДКП всегда должна проводиться вместе с другими процедурами профилактики ВИЧ. Вмешательства, направленные на сокращение риска, в том числе доступ к стерильным или новым инъекционным материалам, являются основой профилактики передачи ВИЧ путем небезопасной практики инъекций; снабжение этими материалами должно быть доступным для каждого, кто употребляет инъекционные вещества или лекарственные препараты. Следует обеспечить доступность презервативов и смазок, в том числе сексуальным работникам, которым следует рекомендовать настаивать на их использовании (36).

Новые рекомендации данного руководства, касающиеся раннего начала лечения и ДКП, как предполагается, должны облегчить выявление людей, недавно инфицированных ВИЧ. При возможности мероприятия, связанные с тестированием на ВИЧ, лечением и профилактикой ВИЧ-инфекции следует проводить в условиях социальной и сексуальной среды, где находятся эти люди. Следует предусмотреть возможность проведения ПКТ и ДКП, в совокупности с другими мерами профилактики, для неинфицированных партнеров лиц, у которых инфекция обнаружена недавно.

Тестирование на ВИЧ

Тестирование на ВИЧ должно быть проведено до того, как начата ДКП, и осуществляется регулярно на фоне ее проведения. Лица, которые при тестировании на ВИЧ оказываются ВИЧ-негативными, могут быть направлены в службу профилактики, где оценивается возможность проведения ДКП. Тестирование на ВИЧ должно быть проведено до того, как начата ДКП, и осуществляется регулярно (каждые три месяца) на фоне ее проведения. Частое тестирование на ВИЧ в период использования ДКП в идеале должно использоваться как возможность скрининга на ИППП и их лечения. Большое значение имеет использованием методов тестирования на ВИЧ, качество которых гарантировано. Использование более чувствительных тестов обладает многочисленными преимуществами, включая возможность ранней диагностики ВИЧ-инфекции и своевременного начала лечения, лучшие

возможности консультирования для лиц с острой ВИЧ-инфекцией и минимизацию риска лекарственной резистентности во время ДКП и ПКП. Перед началом ДКП применение экспресс-методов тестирования на антитела против ВИЧ третьего поколения, используемых по месту пребывания пациентов, для которых используется образец цельной крови, забираемой путем пункции пальца или флеботомии, является доступным и предпочтительным методом исследования в сопоставлении с тестированием слюны или тестами второго поколения. Крайне важно направление лиц, у которых тест на ВИЧ оказывается положительным, в службу лечения ВИЧ-инфекции.

Мониторинг функции почек

Во всех исследованиях ДКП проводилось исследование функции почек, основанное на измерении уровня креатинина в сыворотке перед началом ДКП и по меньшей мере один раз в квартал на фоне применения ДКП; результаты этих тестов использовались для исключения участников из исследований и прекращения применения исследуемых препаратов в случае получения отклоняющихся от нормы результатов, которые подтверждались при повторном тестировании. Почечная функция возвращалась к норме после прекращения ДКП, за исключением лиц, у которых имелись исходные патологические состояния, такие как системная гипертензия и сахарный диабет. Пока не будут получены дополнительные данные, предпочтительным является проведение тестирования уровня креатинина перед началом ДКП и затем ежеквартально во время использования ДКП в течение первых 12 месяцев, а затем ежегодно. Существуют как лабораторные методы определения уровня креатинина и ВИЧ, так и методы, применяемые непосредственно по месту пребывания пациента.

Вирус гепатита В

Вирус гепатита В (ВГВ) является эндемичным во многих регионах мира, где передается ВИЧ. Препараты, используемые для ДКП, проявляют активность против ВГВ. Отмена активного лечения ВГВ может привести к вирусологическому и клиническому рецидиву. В исследованиях с участием лиц с хроническим ВГВ во время или после использования ДКП развития клинического рецидива не наблюдалось. Из этих исследований исключались лица с клиническим циррозом печени и лица со значимым повышением уровня функциональных печеночных проб. Предпочтительным является тестирование лиц, получающих ДКП на поверхностный антиген вируса гепатита В. Лицам с выявляемым HBsAg и повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем вдвое по сравнению с верхней границей нормы или клиническими признаками цирроза может принести пользу долгосрочная терапия ВГВ. Существуют экспресс-тесты диагностики HBsAg «у постели больного».

Приверженность

Поддержка приверженности должна основываться на сообщении пациенту о высокой эффективности ДКП в случае ее использования. Может оказаться полезным краткое индивидуальное консультирование для согласования ежедневного приема препаратов с привычным образом жизни (время подъема, отхода ко сну и приема пищи). Могут потребоваться специальные программы, облегчающие приверженность лечению у особых групп пациентов, в частности, молодых людей и женщин. Группы поддержки пользователей ДКП, в том числе социальные информационные группы (например, <https://www.facebook.com/groups/PrEPFacts>), могут помочь в обмене опытом лечения и возможными проблемами между людьми, относящимися к одному и тому же сообществу.

Лица, начинающие ДКП, в течение первых нескольких недель могут отмечать побочные эффекты лечения. К таким побочным эффектам относятся тошнота, спастические боли в животе или головная боль; как правило, они выражены незначительно, самостоятельно купируются и не требуют прекращения ДКП. Лица, начинающие ДКП, которые получили информацию об этом стартовом синдроме, могут проявить большую приверженность лечению.

ДКП может быть прекращена, если человек, получающий ДКП, перестает относиться к группе повышенного риска, причем такое состояние, по всей вероятности, будет сохраняться им в дальнейшем. Участие в работе общественных групп поддержки играет большую роль в облегчении установления обстоятельств, сопровождающихся существенным риском заражения ВИЧ. Вероятно,

ДКП целесообразна только в течение периодов риска, а не на протяжении всей жизни. Такие периоды риска могут начинаться и заканчиваться в связи с изменениями статуса личных отношений, использованием алкоголя и наркотиков, прекращением посещения школы, уходом из дома, получением травмы, миграцией и другими событиями (37,38).

Пользователям ДКП следует знать, что защитный эффект ДКП может быть достигнут лишь после приема 7 доз (39). В фармакологических исследованиях показано, что для достижения уровня полной защиты может потребоваться 4 дозы при анальном сексе и 7 доз при вагинальном сексе (39,40).

Лицам, которые продолжают контактировать с ВИЧ-инфекцией до достижения полной защиты, гарантируемой ДКП, рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения ПКП (41). Как и ПКП, ДКП может быть прекращены через 28 дней после последнего потенциального контакта с ВИЧ-инфекцией, если у человека прекращается ситуация, в которой он подвергается существенному риску заражения ВИЧ.

Беременность

Беременность ассоциируется с повышенным риском заражения ВИЧ; ВИЧ-инфекция, приобретенная во время беременности или грудного вскармливания, ассоциируется с повышенным риском передачи ВИЧ ребенку. В исследованиях ДКП экспозиция TDF-содержащей ДКП во время первого триместра беременности не ассоциировалась с неблагоприятными исходами для беременности или ребенка. Существует все больше доказательств безопасности TDF и FTC+TDF во время беременности и грудного вскармливания при использовании для лечения ВИЧ или ВГВ у матери (42). При предоставлении возможностей ДКП женщинам следует предусмотреть доступность мер контрацепции, безопасный контроль рождаемости и связь с системой антенатального наблюдения. Риски и преимущества продолжения ДКП во время беременности и грудного вскармливания, а также альтернативные варианты поведения следует обсудить с каждой женщиной индивидуально. Необходимы дальнейшие исследования с целью полной оценки применения ДКП во время беременности и грудного вскармливания.

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимо проведение исследований внедрения программы в различных условиях, для того чтобы сформулировать требования по мерам профилактики (включая ПКП и ДКП), выявить лиц с существенным риском заражения ВИЧ и привлечь их к профилактическим мероприятиям. Требуются дальнейшие исследования мер поддержания приверженности, особенно у подростков, молодых женщин и транссексуалов. В таких исследованиях практические знания и навыки будут получены в ходе их проведения.

Тяжелые долгосрочные токсические эффекты TDF при лечении ВИЧ-инфекции встречаются редко. При наблюдении за крупномасштабным использованием ДКП отмечаются редкие, но значимые клинические нежелательные явления. При оценке исходов некоторых явлений (резистентность к лекарственным препаратам и исходы для репродуктивного здоровья) обоснованным является активный надзор в ходе расширения масштабов ДКП. Вопросы, связанные с токсичностью TDF, рассматриваются в разделе 4.6.3.

Влияние ДКП на сексуальную практику может варьировать в зависимости от социального и культурного контекста. Внедрение ДКП в различных ситуациях должно дать возможность понять, каким образом ДКП влияет на сексуальную практику, в частности, вызывая улучшение сексуального здоровья и эмоционального благополучия, уменьшение стигматизации и дискриминации в отношении ВИЧ-инфицированных людей или расширение применения других методов предотвращения ВИЧ-инфекции. Возможны также неблагоприятные поведенческие и социальные последствия, хотя до настоящего времени они не наблюдались. Роль гендерных норм также может влиять на охват мерами профилактики и лечения, включая ДКП, и может быть полезным объектом для качественных исследований их внедрения.

В исследовании IPERGAY продемонстрирована выраженная эффективность ДКП, проводимой до и после полового акта, у мужчин, вступающих в половые отношения с мужчинами, которые сообщали о частой сексуальной активности (31). В исследовании HPTN 067 проводилось рандомизированное сравнение ежедневной и неежедневной схемы проведения ДКП и было обнаружено, что у мужчин,

вступающих в половые связи с мужчинами, в Бангкоке и Нью-Йорке и у женщин в Кейптауне ежедневный прием препаратов ассоциируется с наибольшей концентрацией препарата, наиболее высоким уровнем приверженности и высоким уровнем охвата половых актов предварительным и постконтактным применением препаратов (19, 31, 32). Потребность в лекарственных препаратах и их использование также были более значительными у лиц, рандомизированных в группу ежедневного приема. Ежедневный прием являлся предпочтительным способом профилактики у большинства пользователей. Каким образом адаптировать рекомендации по ДКП к различным и меняющимся сексуальным практикам - важный предмет дальнейших исследований.

Стоимость ДКП не ограничивается стоимостью лекарственных препаратов и включает затраты на оплату деятельности клинического персонала, лабораторное тестирование, фармацевтическую службу, просвещение общественности, обучение медицинских работников, мониторинг и оценку. Практические исследования минимизации затрат должны включать оценку стратегии, которая не компрометирует безопасность, эффективность или качество информации, предоставляемой потенциальным пользователям ДКП. Низкие цены на медикаменты и лабораторные анализы могут быть достигнуты путем оптовых заказов. Создание алгоритмов системы обслуживания может способствовать совершенствованию ДКП за счет передачи поручений более разнообразному и менее высокооплачиваемому персоналу.

Исследования необходимы для того, чтобы определить, возможен ли менее частый мониторинг ВИЧ-статуса и почечной функции без увеличения риска неблагоприятных клинических исходов. Оптимальные рекомендации начала и прекращения ДКП с целью максимального ее использования в периоды значимого риска позволяют сократить потребность в медикаментах и увеличить эффект ДКП в отношении риска передачи ВИЧ.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на анализ оптимальной интеграции ДКП с другими службами. ДКП совместима с тестированием на ВИЧ, лечением ВИЧ, службами сексуального здоровья, предоставлением презервативов, поведенческим консультированием, мерами по сокращению риска, поддерживающими программами, службами контрацепции, службами репродуктивного здоровья и первичной медицинской помощи. ПКП начинается после недавнего контакта с ВИЧ и может перейти в ПКП через 28 дней, если сохраняется существенный риск. Каким образом лучше всего интегрировать ДКП с существующими процедурами, неизвестно; этот процесс может иметь разный характер в зависимости от конкретных условий.

3.2 Постконтактная профилактика

Общая информация

Последнее руководство ВОЗ по ПКП было опубликовано в декабре 2014 года (43). Признавая необходимость расширения охвата и увеличения показателей проведения ПКП, руководство не проводит разграничения между различными источниками контакта с инфекцией, но содержит рекомендации для всех видов экспозиции. В данном разделе представлены основные рекомендации руководства и клинические аспекты. Само руководство содержит более подробную информацию, включая данные о тактике ведения возможного контакта с другими инфекциями, такими как вирусный гепатит, ИППП, столбняк, а также о тактике при беременности.

Оценка соответствия критериям проведения ПКП

ПКП ВИЧ следует предлагать и начинать сразу же, как только возможно, после того как человек подвергся контакту, сопровождавшемуся потенциальной передачей ВИЧ, предпочтительно в течение 72 часов. Если человек не имел возможности получить средства профилактики в течение этого времени, следует предусмотреть проведение ряда важных вмешательств и направлений, которые должны быть предложены обратившимся после 72 часов.

Рекомендации

- Схема постконтактной профилактики ВИЧ с использованием двух препаратов эффективна, однако применение трех препаратов предпочтительно (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

АРВ-схемы постконтактной профилактики ВИЧ для взрослых и подростков:

- TDF+3TC (или FTC) рекомендуется в качестве предпочтительной базовой^а схемы для постконтактной профилактики ВИЧ у взрослых и подростков (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- LPV/r или ATV/r рекомендуются в качестве предпочтительного третьего препарата для постконтактной профилактики ВИЧ у взрослых и подростков (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). При возможности в качестве альтернативных вариантов можно рассмотреть использование RAL, DRV/r или EFV.

АРВ-схемы постконтактной профилактики ВИЧ для детей ≤10 лет:

- AZT + 3TC рекомендуется в качестве предпочтительной базовой схемы для постконтактной профилактики ВИЧ у детей 10 лет и моложе. ABC + 3TC или TDF + 3TC (или FTC) можно рассматривать в качестве альтернативных схем (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- LPV/r рекомендуется в качестве предпочтительного третьего препарата для постконтактной профилактики ВИЧ у детей до 10 лет (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Альтернативная схема с учетом возраста может включать ATV/r, RAL, DRV, EFV или NVP.

Клинические аспекты

Не следует использовать NVP у детей старше двух лет.

Практика врачебных назначений

- При проведении постконтактной профилактики ВИЧ после проведения первичной оценки риска следует выписать рецепт на весь 28-дневный курс антиретровирусных препаратов (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Всем лицам, начинающим постконтактную профилактику ВИЧ, рекомендуется консультирование, направленное на стимуляцию приверженности лечению^б (условная рекомендация, среднее качество доказательств).

^а Базовая схема подразумевает использование двух НИОТ в схеме АРТ (обычно включающей 3 АРВ-препарата).

^б Консультирование, направленное на стимуляцию приверженности, включает оценку исходных потребностей индивидуума, рекомендации в отношении приверженности лечению, сеансы обучения и последующие телефонные звонки.

Источник: Руководство по постконтактной профилактике ВИЧ и использованию профилактики ВИЧ-ассоциированных инфекций ко-тримоксазолом у взрослых, подростков и детей: рекомендации с позиций общественного здравоохранения – дополнение от декабря 2014 г. к «Сводному руководству по применению антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013 г.). Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

Оценка соответствия критериям проведения ПКП должна основываться на ВИЧ-статусе источника (если возможно получение таких сведений) и может включать рассмотрение исходной заболеваемости и местные эпидемиологические характеристики.

Контакты, при которых обосновано проведение ПКП ВИЧ, включают:

- жидкости организма - кровь, окрашенная кровью слюна, грудное молоко, генитальные секреты, цереброспинальная, амниотическая, перитонеальная, синовиальная, перикардиальная или плевральная жидкости. Эти жидкости характеризуются высоким риском передачи ВИЧ-инфекции, хотя список их не является исчерпывающим. Во всех случаях следует провести клиническую оценку; медицинские работники должны принять решение относительно того, действительно ли экспозиция представляла существенный риск.
- Типы экспозиции: 1) слизистая оболочка (сексуальный контакт, попадание капель в глаз, нос или ротовую полость); 2) парентеральный.

Контакты, при которых не требуется проведение ПКП ВИЧ, включают:

- случаи, когда подвергшийся контакту индивидуум уже ВИЧ-положителен;
- случаи, когда источник является ВИЧ-отрицательным; и
- воздействие жидкостей организма, которые не представляют существенного риска, например, слезы, не окрашенная кровь слюна, моча и пот.

В тех случаях, когда ПКП не требуется, лицо, подвергшееся контакту, должно быть проконсультировано относительно необходимости ограничить последующий риск экспозиции. Несмотря на то, что тестирование на ВИЧ не требуется, его можно провести, если этого желает подвергшийся контакту человек.

Клинические аспекты

Как и в случае ДКП, имеются сомнения относительно потенциального риска обострения гепатита у лиц с хроническим ВГВ после прекращения ПКП на основе TDF, 3ТС или FTC. Оценка статуса инфицирования ВГВ не должна быть обязательным условием проведения ПКП на основе TDF, 3ТС или FTC, однако у лиц с установленным диагнозом хронической инфекции ВГВ следует проводить наблюдение за обострениями гепатита после отмены ПКП. Среди лиц с неизвестным статусом ВГВ, если тестирование на ВГВ легко доступно, у лиц, начинающих ПКП на основе TDF, 3ТС или FTC, следует провести тестирование на ВГВ с целью выявления активной инфекции ВГВ и необходимости продолжения терапии ВГВ после отмены ПКП.

NVP не следует использовать для ПКП у взрослых людей, подростков и детей старшего возраста в связи с риском опасных для жизни серьезных нежелательных явлений, ассоциирующихся с применением этого препарата у ВИЧ-отрицательных взрослых людей.

EFV широко используется в качестве третьего препарата, так как этот препарат применяется как компонент предпочтительной АРТ-схемы первого ряда. EFV хорошо переносится в процессе лечения, однако имеет ограниченную приемлемость при использовании в рамках ПКП, поскольку применение этого препарата вызывает опасения в связи с ранними нейropsychическими нежелательными явлениями у ВИЧ-отрицательных людей, у которых тревога может быть связана с экспозицией ВИЧ.

NVP широко использовался для предотвращения передачи ВИЧ от матерей ВИЧ-неинфицированным младенцам; его следует использовать у недоношенных детей и младенцев до двухнедельного возраста, когда пероральная профилактика жидким LPV/r использоваться не может. Тем не менее в связи с тем, что профиль токсичности NVP после периода младенчества остается неясным, следует избегать его применения у детей старше 2 лет.

Полные инструкции по ведению других состояний, связанных с возможной экспозицией ВИЧ,

приведены в «Руководстве по постконтактной профилактике ВИЧ и использованию профилактики связанных с ВИЧ инфекций ко-тримоксазолом у взрослых, подростков и детей» (2014) (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

3.3 Комбинированная профилактика ВИЧ

В программах комбинированной профилактики используется комплекс биомедицинских, поведенческих и структурных вмешательств, направленных на выполнение современных требований к профилактике ВИЧ у отдельных лиц и в сообществах, которые позволят оказать максимальное возможное влияние на снижение риска новых случаев инфицирования. Хорошо проработанные программы комбинированной профилактики тщательно сопоставлены с национальными и местными нуждами и условиями. Они сосредоточены на комплексе программных и стратегических мероприятий, необходимых для борьбы как с непосредственными рисками, так и с исходной уязвимостью. Эти меры должны быть тщательно спланированы и требуют контроля в целях взаимоусиливающего и последовательного действия на многочисленных уровнях, (индивидуальном, на уровне взаимоотношений, социальной группы и общества в целом) и в течение адекватного периода времени. Комбинированная профилактика объединяет социальные группы, частный сектор, правительство и мировые ресурсы в коллективное предприятие. Она требует укрепления партнерства и координации и основана на этих факторах. Комбинированная профилактика должна включать в себя механизмы обучения, расширения возможностей и гибкости, которые позволяют обеспечить непрерывное совершенствование и адаптацию к меняющимся внешним условиям.

АРВ-препараты играют ключевую роль в профилактике ВИЧ. Лица, получающие АРТ, у которых достигнута оптимальная вирусологическая супрессия, с крайне малой вероятностью способны передать ВИЧ сексуальному партнеру. АРВ-препараты, принимаемые неинфицированными людьми, в качестве ДКП или ПКП, являются высокоэффективным средством предотвращения заражения ВИЧ.

Другие биомедицинские вмешательства, снижающие риск заражения ВИЧ и/или вероятность передачи ВИЧ в результате контакта, описаны ниже.

- **Мужские и женские презервативы и смазка для презервативов.** Мужские презервативы, согласно расчетам, снижают риск гетеросексуальной передачи ВИЧ как минимум на 80% и в случае постоянного и правильного применения обеспечивают защиту в 64% случаев при анальном сексе у мужчин, вступающих в сексуальные связи с мужчинами (44,45). Меньше данных имеется относительно эффективности женских презервативов, однако некоторые доказательства свидетельствуют о том, что они обладают сходным профилактическим эффектом (46).
- **Программы шприцев и игл** ассоциируются со значительным снижением риска передачи ВИЧ у пользователей инъекционных наркотиков (47).
- **Опиоид-заместительная терапия** метадоном или бупренорфином является наиболее эффективной формой лечения зависимости от опиатов и имеет дополнительное преимущество: эффективно уменьшает частоту эпизодов поведения, сопровождающегося риском заражения и передачи ВИЧ путем введения инъекционных наркотиков. Заместительная терапия способствует также повышению приверженности у лиц на АРТ (48,49).
- **Добровольное медицинское мужское обрезание (ДММО).** В трех рандомизированных клинических исследованиях, проведенных в Африке, продемонстрировано снижение риска сексуальной передачи ВИЧ от женщины к мужчине приблизительно на 60% (50-52). В условиях высокой нагрузки ВИЧ ВОЗ и Программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS) рекомендуют включение ДММО в качестве важной дополнительной стратегии при наличии приобретенной при гетеросексуальном заражении ВИЧ-инфекции у мужчин. Мужское обрезание следует предлагать в качестве элемента комплексного набора мер профилактики ВИЧ, включающего обучение безопасному сексу, предоставление презервативов и побуждение их использовать, предоставление возможностей тестирования на ВИЧ (HTS) и перехода в систему наблюдения и

лечения для нуждающихся в этом людей и контроль ИППП. Это вмешательство было проведено более чем у 10 миллионов мужчин в восточных и южных районах Африки (53).

Поведенческие вмешательства способны снизить частоту потенциальных случаев заражения. К ним относятся следующие меры.

- **Целенаправленное информирование и обучение.** Существуют программы, в которых используются различные коммуникационные подходы, например, сексуальное воспитание в школе, консультирование членами социальных групп и представителями общественности и межличностное консультирование, включая краткие беседы для ознакомления с сообщениями, касающимися поведения. Эти сообщения побуждают людей сократить поведение, связанное с риском, и расширить деятельность, имеющую защитный характер (например, безопасное употребление наркотиков, позднее начало сексуальной жизни, снижение частоты незащищенных сексуальных контактов с многочисленными партнерами, правильное и постоянное использование мужских и женских презервативов и знание своего ВИЧ-статуса и статуса своего партнера). Все шире признается, что социальные сети и мобильные технологии представляют ценный элемент, который можно интегрировать в программы профилактики ВИЧ и которые могут играть особенно важную роль в информировании о мерах профилактики и предоставлении профилактических услуг, например, таким группам населения, как мужчины, вступающие в сексуальные связи с мужчинами.
- **Структурные и поддерживающие мероприятия** могут увеличивать доступность и охват поведенческих и биомедицинских вмешательств и приверженность им. Такие меры направлены на важнейшие социальные, юридические, политические и средовые факторы, способствующие передаче ВИЧ-инфекции, и включают юридические и политические реформы, меры по сокращению стигматизации и дискриминации (в том числе в секторе здравоохранения). Кроме того, они направлены на обеспечение равноправия полов и лиц, относящихся к категориям лесбиянок, гомосексуалистов, бисексуалов, транссексуалов и интерсексуалов (LGBTI) и предотвращение полового насилия и насилия по отношению к LGBTI, экономическое вспомоществование, обеспечение доступности школьного образования и поддерживающие мероприятия, призванные увеличить частоту направлений в специализированные учреждения, приверженность лечению, удержание в системе наблюдения и лечения и мобилизацию общественных сил.

Комбинируемая профилактика в ключевых группах населения

ВОЗ рекомендует использовать комплексный набор доказательных рекомендаций в отношении ВИЧ-инфекции для всех ключевых групп населения. В этот набор мер входят клинические вмешательства и ряд важнейших факторов, способствующих успешной реализации программ для пяти ключевых групп населения (вставка 3.2).

Вставка 3.2 Комплексный набор мер профилактики ВИЧ для ключевых групп населения

а) Важнейшие вмешательства в секторе здравоохранения

1. Программа повсеместного использования презервативов и смазок
2. Вмешательства по снижению риска при использовании наркотиков (программы шприц и игл, опиоид-заместительная терапия и налоксон)
3. Поведенческие вмешательства
4. HTS
5. Лечение и контроль ВИЧ-инфекции
6. Профилактика и лечение сопутствующих инфекций и других сопутствующих заболеваний, включая вирусный гепатит, туберкулез и психические расстройства
7. Вмешательства, направленные на сексуальное и репродуктивное здоровье

б) Важнейшие стратегии по изменению окружающих условий

1. Поддерживающее законодательство, политические и финансовые обязательства, включая декриминализацию некоторых типов поведения в ключевых группах населения
2. Воздействие на стигмы и дискриминацию, в том числе путем развития и повышения доступности и приемлемости службы охраны здоровья
3. Поддержка общественности
4. Противодействие насилию в отношении людей из ключевых групп населения

Источник: Сводное руководство по профилактике, диагностике, лечению и медицинскому обслуживанию ключевых групп населения. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>).

Литература

1. Baeten JM, Heffron R, Kidoguchi L, Mugo N, Katabira E, Bukusi E et al. Partners Demonstration Project Team. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 [Abstract 24] (http://depts.washington.edu/nwaetc/presentations/uploads/187/croi_2015_hiv_prevention_updates.pdf, accessed 19 November 2015).
2. Grant 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.
3. Martin MT, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock P, Leethochawalit M et al. Preliminary follow-up of injecting drug users receiving preexposure prophylaxis. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015. [Abstract 971] (<http://www.croiconference.org/sessions/preliminary-follow-injecting-drug-users-receiving-preexposure-prophylaxis>, accessed 8 December 2015).
4. 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.
5. 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.
6. 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.

- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Van 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.
- 11 McCormack S, Dunn D. Pragmatic open-label randomised trial of preexposure prophylaxis: the PROUD Study. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 [Abstract 22LB] (<http://www.croiconference.org/sessions/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study>, accessed 19 November 2015).
- 12 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.
- 13 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).
- 14 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).
- 15 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.
- 16 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. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 11 February 2016).
- 17 Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1055–64.
- 18 Wilton J, Senn H, Sharma M, Tan DH. Pre-exposure prophylaxis for sexually-acquired HIV risk management: a review. *HIV/AIDS (Auckland, NZ).* 2015;7:125–36.
- 19 Bekker LG, Grant R, Hughes J, Roux S, Amico R, Hendrix P et al. HPTN 067/ADAPT Cape Town: a comparison of daily and nondaily PrEP dosing in African women. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 [Abstract 978LB].
- 20 Martin M, Vanichseni S, Suntharasamaj 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EE, Chen PL et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis.* 2008;35:1002–8.
- 26 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.
- 27 Hoagland B, Veloso VG, De Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Fernandes NM, et al. Awareness and willingness to take pre-exposure prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men and transgender women: preliminary findings from the PrEP Brasil study. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver, Canada; 19–22 July 2015.
- 28 Untangling the web of antiretroviral price reductions, 17th edition. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2014 (https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf, accessed 31 October 2015).

- 29 Koehlin F. Values and preferences on the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) – a systematic review of the literature 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 11 February 2016).
- 30 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. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver, Canada; 19–22 July 2015.
- 31 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. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver, Canada; 19–22 July 2015.
- 32 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. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver, Canada; 19–22 July 2015.
- 33 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. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver, Canada; 19–22 July 2015.
- 34 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). In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver, Canada; 19–22 July 2015.
- 35 Machtinger EL, Cuca YP, Khanna N, Rose CD and Kimberg LS. From treatment to healing: the promise of trauma-informed primary care. *Womens Health Issues*. 2015;25:193–7.
- 36 Bekker LG, Johnson L, Cowan F, Overs C, Besada D, Hillier S et al. Combination HIV prevention for female sex workers: what is the evidence? *Lancet*. 2015;385:72–87.
- 37 Haberer JE, Bangsberg DR, Baeten JM, Curran K, Koehlin F, Amico KR et al. Defining success with HIV pre-exposure prophylaxis: a prevention-effective adherence paradigm. *AIDS*. 2015;29:1277–85.
- 38 Carlo Hojilla J, Koester KA, Cohen SE, Buchbinder S, Ladzekpo D, Matheson T et al. Sexual behavior, risk compensation, and HIV prevention strategies among participants in the San Francisco PrEP demonstration project: a qualitative analysis of counseling notes. *AIDS Behav*. 2015, published online 3 April 2015. [Epub ahead of print] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835463>, accessed 19 November 2015).
- 39 Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015;60:804–10.
- 40 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. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(Suppl 1):A60. DOI: 10.1089/aid.2014.5107a.abstract
- 41 Ford N, Mayer KH for the World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development Group. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl 3):S161–S164.
- 42 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.
- 43 Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/december2014supplementARV.pdf>, accessed 16 October 2015).
- 44 Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 68(3):337–44.
- 45 Weller SC, Davis-Beatty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003255.
- 46 French PP, Latka M, Gollub EL, Rogers C, Hoover DR, Stein ZA. Use-effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sex Transm Dis*. 2003;30(5):433–9.
- 47 Evidence for Action Technical Papers. Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users. Geneva: World Health Organization; 2004 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/effectivenesssterileneedle.pdf?ua=1, accessed 19 November 2015).
- 48 Evidence for Action Technical Papers. Effectiveness of drug dependence treatment in preventing HIV among injecting drug users. Geneva: World Health Organization; 2005 (www.who.int/entity/hiv/pub/idu/drugdependencefinaldraft.pdf, accessed 16 October 2015).

2015).

- 49 Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, accessed 19 October 2015).
- 50 Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005;2(11):e298. doi:10.1371/journal.pmed.0020298.
- 51 Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:643–56.
- 52 Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet.* 2007;369:657–66.
- 53 Male Circumcision for HIV Prevention. WHO Technical advisory group on innovations in male circumcision, meeting report. 30 September–2 October 2014, Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171780/1/9789241508803_eng.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

4

| | | |
|-----|---|-----|
| 4.1 | Подготовка ВИЧ-инфицированных людей к АРТ | 72 |
| 4.2 | Чего следует ожидать в первые месяцы АРТ | 74 |
| 4.3 | Когда начинать АРТ | 74 |
| 4.4 | С какой схемы начинать: АРТ первого ряда | 97 |
| 4.5 | Мониторинг ответа на АРТ и установление неэффективности лечения | 127 |
| 4.6 | Мониторинг и замена препаратов в связи с токсическим действием АРВ-препаратов | 136 |
| 4.7 | Важнейшие взаимодействия АРВ-препаратов | 147 |
| 4.8 | На какую схему АРТ переходить (АРТ второго и третьего ряда) | 150 |

4 КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

4.1 Подготовка ВИЧ-инфицированных людей к АРТ

Прежде чем человек начнет антиретровирусную терапию (АРТ), медицинские работники должны провести подробное обсуждение желаний и готовности пациентов начать АРТ, режима лечения антиретровирусными (АРВ) препаратами, дозировок, графика приема, возможных преимуществ, возможных нежелательных эффектов и необходимого наблюдения и мониторинговых визитов. Если речь идет о ВИЧ-инфицированном ребенке, то эта беседа должна проводиться непосредственно с ухаживающим за ребенком лицом и включает обсуждение раскрытия ВИЧ-статуса ребенка. Повторное тестирование всех ВИЧ-инфицированных людей перед началом АРТ рекомендуется с целью подтверждения корректного диагноза ВИЧ-инфекции. При начале АРТ следует всегда учитывать статус питания пациента, сопутствующие заболевания и другие лекарственные препараты, которые он принимает, для того чтобы оценить возможные взаимодействия, противопоказания и провести коррекцию дозы.

Решение о том, принять или отказаться от проведения АРТ, в конечном итоге принимает сам человек или ухаживающие за ним лица; если они решают отказаться от начала АРТ, то во время следующих визитов проведение лечения может предложено вновь. Если человек сталкивается с проблемами психического здоровья или злоупотребления наркотиками, или же с другими потенциальными факторами, препятствующими началу АРТ или приверженности лечению, следует предоставить ему необходимую поддержку и через определенные интервалы повторно оценивать его готовность начать АРТ. Поддержка сообщества и членов социальной группы может помочь человека подготовиться и принять решение о начале терапии.

Лица, начинающие лечение, и ухаживающие за ними лица должны быть информированы о том, что первая схема АРТ дает наилучшую возможность эффективной вирусологической супрессии, восстановления иммунитета и, следовательно, благоприятный клинический эффект, и что для успешного результата применения АРТ все препараты должны приниматься так, как они назначены. Важно знать, что бывают ситуации, когда отсрочка начала АРТ может иметь отрицательные последствия, в частности, у лиц с туберкулезом (ТБ) или выраженной иммуносупрессией, у которых высок риск смерти. Следует обратить внимание пациента на то, что многие нежелательные эффекты носят временный характер или могут контролироваться, и что часто АРВ-препараты, ассоциирующиеся с нежелательными эффектами, могут быть заменены на другие. При подготовке к началу лечения важно оценить потребность пациента в психосоциальной поддержке, для того чтобы добиться оптимальной приверженности лечению. Лицам, получающих АРТ, и ухаживающих за пациентами лицам следует регулярно задавать вопросы о других принимаемых ими препаратах, включая растительные лекарственные средства и пищевые добавки.

Лицам, начинающим АРТ, следует дать рекомендации относительно безопасного секса, в частности, использования презервативов, и относительно необходимости избегать других рискованных действий, например, использования общих инъекционных материалов, для того чтобы предотвратить передачу ВИЧ другим людям.

4.1.1 Ускоренное начало АРТ

НОВОЕ

Положения надлежащей практики

Следует приложить усилия к тому, чтобы сократить период времени между установлением диагноза ВИЧ и началом АРТ, основываясь на оценке готовности пациента.

Начало АРТ часто рассматривается как несрочное вмешательство; для того чтобы подготовить пациентов к началу лечения, используются различные подходы. Однако поступают все новые и новые доказательства преимущества раннего начала АРТ, например, у беременных женщин; это позволяет избежать неприемлемо высокой частоты потери пациентов для наблюдения после установления диагноза ВИЧ-инфекции. Сохраняются, однако, опасения, что ускоренное начало АРТ может привести к тому, что пациенты станут начинать лечение, еще не будучи готовым к нему, что будет сопровождаться неблагоприятными последствиями в плане приверженности и результатов лечения.

Современный опыт внедрения раннего начала АРТ в основном получен из оценки использования варианта В+ (пожизненная АРТ для всех беременных и кормящих грудью женщин). Несмотря на то, что начало АРТ в этих программах не всегда совпадает с днем проведения тестирования, большинство женщин начинают лечение в рамках небольшого промежутка времени. Из почти 22 000 женщин, начавших АРТ в рамках варианта В+ в Малави 17% были потеряны для наблюдения через шесть месяцев после начала АРТ. Потери для наблюдения были наиболее высокими среди женщин, начавших АРТ в крупных клиниках в день установления диагноза ВИЧ-инфекции (1).

При систематическом обзоре (2) было обнаружено два продолжающихся исследования, в которых оценивалось ускоренное начало АРТ, в том числе начало лечения в день установления диагноза ВИЧ в целях сокращения потерь для наблюдения. В исследовании «Быстрое начало антиретровирусной терапии для развития раннего лечения ВИЧ/СПИДа в Южной Африке» (RapIT) пациентов рандомизировали в группы быстрого начала лечения и стандартной терапии (3). Предварительные данные свидетельствуют об относительном риске начала АРТ в течение 90 дней, составившем 1,33, при этом разница рисков составила 24% (73% в группе стандартной терапии и 97% в группе с быстрым началом лечения). В исследовании ускоренного начала лечения START изучается ускоренное начало АРТ в Уганде (4). Исследование START включает следующие компоненты: 1) тестирование CD4 на местах в режиме реального времени; 2) направленную передачу информации о пациенте медицинским работникам; 3) обратную связь и отчетность перед клиниками и медицинскими работниками.

Данные консультаций с амбулаторными службами показывают, что раннее начало АРТ приемлемо, однако всеобщее начало АРТ в день установления диагноза ВИЧ-инфекции, по-видимому, проблематично, что связано с выраженной вариабельностью понимания разными людьми значения результатов анализов и готовности к началу пожизненной терапии (5). Существуют явные различия мотивации к началу АРТ у больного человека и у здорового человека.

Хотя в настоящем руководстве рекомендуется начинать АРТ у всех людей, инфицированных ВИЧ, независимо от числа клеток CD4 или стадии заболевания, а предварительные данные свидетельствуют о том, что ускоренное начало АРТ возможно, имеющиеся на сегодняшний день данные недостаточны для того, чтобы обосновать приведенную в руководстве рекомендацию начала АРТ в день установления диагноза или иного ускоренного начала АРТ.

При составлении будущих рекомендаций можно учитывать следующие положения.

- Лечение следует начинать, основываясь на информированном согласии пациента начать АРТ.
- Следует проводить мероприятия, направленные на устранение препятствий для начала АРТ, после того как у пациента установлен диагноз ВИЧ-инфекции.
- Программы ВИЧ должны способствовать повышению уровня осведомленности о лечении среди лиц, инфицированных ВИЧ, включая информирование о преимуществах раннего лечения, необходимости пожизненного лечения, рисках отсрочки терапии и доступной поддержке приверженности лечению.
- Медицинские работники должны проходить обучение процессу совместного принятия решений.
- Несмотря на то, что начало АРТ редко бывает неотложным, в некоторых обстоятельствах может потребоваться ускорить его, например, при серьезной угрозе здоровью и у беременных женщин в родах, у которых результат теста на ВИЧ положителен.

4.2 Чего следует ожидать в первые месяцы АРТ

Несмотря на то, что АРТ- пожизненная обязанность, особенно важны первые месяцы терапии. Если пациент привержен АРТ, можно ожидать, что он достигнет клинического и иммунологического улучшения и вирусологической супрессии, однако могут развиваться оппортунистические инфекции (ОИ) и/или воспалительный синдром иммунного восстановления (IRIS), а также ранние нежелательные лекарственные реакции, такие как лекарственная гиперчувствительность, в особенности в первые три месяца лечения. АРТ в целом существенно снижает смертность, однако одновременно риск смерти наиболее высок в первые три месяца АРТ. Эти осложнения встречаются наиболее часто, если пациент начинает АРТ, уже имея выраженное заболевание ВИЧ с тяжелым иммунодефицитом и уже имеющимися сопутствующими инфекциями и/или сопутствующими заболеваниями, крайне низким уровнем гемоглобина, низким индексом массы тела и очень низким уровнем клеток CD4, или же находится в состоянии выраженного истощения (6,7). Низкий уровень приверженности лечению в этот период также ассоциируется с риском ранней неудачи лечения и быстрым развитием лекарственной резистентности.

4.3 Когда начинать АРТ

4.3.1 Когда начинать АРТ у взрослых (>19 лет)

Рекомендация

- **АРТ следует начинать у всех взрослых людей, живущих с ВИЧ, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4 (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).**
- В первую очередь следует начинать АРТ у всех взрослых людей с тяжелой или продвинутой клинической ВИЧ-инфекцией (клиническая стадия 3-4 по классификации ВОЗ) и у взрослых с количеством клеток CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

НОВОЕ

Источник

«Руководство по времени начала антиретровирусной терапии и первичной профилактике ВИЧ-инфекции: Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Рекомендации ВОЗ по АРТ, впервые опубликованные в 2002 году, развивались по мере поступления доказательств, подтверждающих целесообразность раннего начала АРТ (8). В руководстве ВОЗ по АРВ-препаратам (2013) рекомендуется начинать АРТ у всех взрослых людей с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4 500 клеток/мм³ и ниже, независимо от клинической стадии ВОЗ, уделяя приоритетное внимание лицам с тяжелой или продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (клиническая стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ) или уровнем CD4 350 клеток/мм³ и ниже (9). Эта сильная рекомендация основывалась на доказательствах среднего качества, полученных в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (10-12) и 21 обсервационном исследовании (13-34) и показавших, что начало АРТ при пороговом уровне CD4 500 клеток/мм³ в сравнении с более поздним началом приводит к снижению риска прогрессирования до стадии СПИДа и/или смерти, ТБ и не-СПИД-индикаторных заболеваний и повышению вероятности восстановления иммунитета. Кроме того, доказательства высокого качества из одного рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о том, что раннее начало АРТ приводит к выраженному снижению риска сексуальной передачи инфекции ВИЧ-негативным половым партнерам в гетеросексуальных парах (11).

Математические модели и экологические исследования также говорят о том, что раннее начало АРТ может оказать влияние на распространенность ВИЧ на популяционном уровне, если имеют место достаточный охват тестированием и проведение повторного тестирования на ВИЧ, достаточный охват АРТ и непрерывное проведение терапии (35-39). В соответствии с руководством 2013 года, у лиц с некоторыми клиническими патологическими состояниями (ТБ, вирусный гепатит В [ВГВ], требующий лечения, беременность и грудное вскармливание), а также в ВИЧ-серодискордантных парах рекомендуется начинать АРТ независимо от клинической стадии ВИЧ или при любом количестве клеток CD4.

По данным на март 2015 года, во всем мире охват АРТ ВИЧ-инфицированных людей достигает примерно 41% (15 миллионов человек) (40). В соответствии с информационной базой данных ВОЗ, на июнь 2014 года 60% из 58 ВИЧ-фокусных стран (по ВОЗ) приняли рекомендованный пороговый уровень CD4 (500 клеток/мм³ и ниже) в качестве критерия начала АРТ; 7% стран уже переместили пороговый уровень CD4 до значения выше 500 клеток/мм³ (41). Несмотря на то, что медиана количества CD4 в момент начала АРТ возрастает, она остается существенно ниже 350 клеток/мм³ почти во всех ситуациях, включая страны с высоким уровнем дохода (42, 43). Позднее начало лечения ассоциируется с высокими показателями ранней смертности, увеличением прямых медицинских затрат и низким процентом удержания пациентов в системе медицинского обслуживания (44-46). Расширение знаний о ВИЧ-статусе, укрепление связей между тестированием и наблюдением, коррекция системы здравоохранения в целях управления большими потоками пациентов и обеспечения оптимального долгосрочного удерживания пациентов в системе и приверженности лечению остаются наиболее важными проблемами во многих группах населения (47).

Обоснование и подтверждающие доказательства

АРТ следует начинать у всех ВИЧ-инфицированных взрослых людей, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4.

Начиная с 2013 года доказательные данные и опыт реализации программ продолжают свидетельствовать в пользу раннего начала АРТ, поскольку это приводит к снижению смертности, частоты осложнений и риска передачи ВИЧ. Новые доказательства, приведенные в систематических обзорах и когортных анализах, также свидетельствуют о том, что нелеченная ВИЧ-инфекция может ассоциироваться с развитием некоторых заболеваний, не относящихся к СПИД-индикаторным состояниям, в частности, заболеваниям сердечно-сосудистой системы, почек и печени, некоторым типам злокачественных опухолей и нейрокогнитивным расстройствам (48-51), и что начало АРТ на ранних этапах способствует снижению риска также событий и улучшению выживаемости. Недавно полученные результаты одного крупного рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о том, что, как и в гетеросексуальных серодискордантных парах, АРТ приводит к снижению риска сексуальной передачи инфекции ВИЧ-негативным половым партнерам и в

гомосексуальных парах (52).

Рекомендация, заключающаяся в начале АРТ при любом уровне клеток CD4, основывалась на систематическом анализе профиля доказательств по системе «Категоризации, оценки, разработки и анализа рекомендаций» (GRADE), в котором изучены качество и сила доказательств одного рандомизированного контролируемого исследования (53) и 17 наблюдательных исследований (18, 19, 22–26, 28, 30, 34, 37, 54–59), содержащих данные о клинических, вирусологических и иммунологических результатах и передаче ВИЧ.

При анализе данных единственного рандомизированного контролируемого исследования (TEMPRANO) доказательства среднего качества (категория качества снижена с высокой в связи с недостаточной точностью) показали, что начало АРТ при количестве клеток CD4 выше 500 клеток/мм³, при отсутствии других показаний к началу лечения, сопровождается снижением тяжести течения ВИЧ (комбинированный исход, включающий смерть, СПИД и тяжелые заболевания, не относящиеся к СПИД-индикаторным, такие как злокачественные новообразования и бактериальные инфекции) в сравнении с ситуациями, когда лечение начинали при уровне клеток CD4 на уровне 500 клеток/мм³ или ниже (53).

Данные другого рандомизированного контролируемого исследования (исследования START), хотя и подтверждают новые рекомендации, не были опубликованы на момент заседания группы по разработке данного клинического руководства (60). Исследование START планировалось завершить в 2018 году, однако после проведения промежуточного анализа в середине 2015 года Комитет по мониторингу данных по безопасности данного исследования рекомендовал немедленно опубликовать его данные в связи с выполнением заранее установленных правил остановки исследования. Данные

Вставка 4.1. Стратегия определения времени начала антиретровирусной терапии (исследование START)

В исследовании приняли участие 4685 человек с уровнем CD4 выше 500 клеток/мм³ в 215 исследовательских центрах 35 стран. Двадцать семь процентов участников составляли женщины, приблизительно половину - мужчины, вступающие в сексуальные отношения с мужчинами. В исследовании были изучены показатели частоты серьезных СПИД-индикаторных заболеваний или смерти среди людей, рандомизированных в группы, одна из которых начинала АРТ немедленно, а другая - по прошествии некоторого времени (пока уровень CD4 у них не опускался ниже 350 клеток/мм³). В группе, которая начинала АРТ при наборе в исследование, медиана исходного уровня CD4 составляла 651 клетку/мм³. В группе отсроченного лечения медиана CD4 при начале АРТ составляла 408 клеток/мм³. Период наблюдения продолжался в среднем 3 года. Среди пациентов, позднее начавших лечение, наблюдалось в общей сложности 86 явлений (смерть, серьезные явления СПИДа и серьезные явления, не связанные со СПИДом); среди пациентов, начавших АРТ сразу же, наблюдалось 41 явление, что указывает на снижение риска неблагоприятных исходов у пациентов, рано начинающих лечение, на 57%. В обеих группах большинство явлений наблюдались при количестве клеток CD4 выше 500 клеток/мм³. Кроме того, исследование показало, что немедленное начало АРТ приводит к снижению числа серьезных явлений, как связанных, так и не связанных со СПИДом, однако более выраженное преимущество касалось СПИД-ассоциированных явлений. Тб, саркома Капоши и лимфома (наиболее распространенные СПИД-ассоциированные явления) наблюдались в группе с немедленным началом АРТ с меньшей частотой. Частота случаев злокачественных опухолей (комбинированные СПИД-ассоциированные и не-СПИД-ассоциированные опухоли) в группе с немедленным началом АРТ была ниже, однако частота случаев сердечно-сосудистых заболеваний в двух группах была сходной. Распространенность нежелательных явлений, связанных с применением лекарственных препаратов, в двух группах существенно не различалась. Эти результаты имели согласованный характер в странах с различным уровнем дохода и в разных географических регионах.

этого исследования невозможно было включить в систематический обзор или таблицу GRADE, поскольку группы сравнения не соответствовали вопросу PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исход) обзора и, следовательно, не могли рассматриваться в связи с качеством доказательств. Во вставке 4.1 представлены основные данные исследования.

Анализ обсервационных исследований обнаружил существенное снижение риска прогрессирования ВИЧ-инфекции (57), а моделирование, основанное на данных рандомизированного контролируемого исследования TEMPRANO, показало, что снижается также частота передачи ВИЧ неинфицированным партнерам (53), хотя уровень качества доказательств этого предположения в обоих случаях был расценен как очень низкий. Однако промежуточные данные клинического исследования HPTN 052 показали, что раннее начало АРТ высокоэффективно в плане предотвращения сексуальной передачи ВИЧ (61). Аналогично исследованию START, значимые данные исследования HPTN 052 не были опубликованы на момент проведения заседания группы по составлению руководства и не вошли в систематический обзор вследствие иного препарата сравнения, отличавшегося от используемых в обзоре. Во вставке 4.2 представлены эти данные.

Вставка 4.2. Исследование «Системы изучения профилактики ВИЧ» (HPTN) 052

В исследование HPTN вошли 1753 ВИЧ-серодискордантные пары из 13 центров в девяти странах мира, наблюдение за которыми продолжалось около четырех лет. Девяносто семь процентов пар были гетеросексуальными. ВИЧ-положительные партнеры в участвовавших парах были рандомизированы следующим образом: немедленное начало АРТ или начало АРТ после снижения уровня CD4 ниже 250 клеток/мм³ или после установления диагноза СПИД-ассоциированного заболевания. Все участники в обеих группах получали консультации по вопросам безопасной сексуальной практики, бесплатные презервативы, лечение инфекций, передаваемых половым путем, проходили частое тестирование на ВИЧ и обследование и лечение по поводу любых осложнений, связанных с ВИЧ. Медиана CD4 при включении в исследование составляла 436 клеток/мм³. Семьдесят восемь первоначально ВИЧ-негативных партнеров инфицировались ВИЧ, у 46 из 70 (66%) статус связи подтвердился, то есть их ВИЧ-инфекция, по данным филогенетического анализа, могла быть обусловлена их ВИЧ-положительным партнером.

Три из 46 обусловленных партнером случаев инфицирования произошли в группе ранней АРТ, 43 – в группе поздней АРТ, таким образом, снижение риска обусловленной партнером передачи составило 93%. По результатам заключительного анализа, все случаи обусловленной партнером инфекции, которые были диагностированы после начала АРТ, произошли в тот период, когда вирус не был подавлен (четыре из восьми случаев). Не отмечено ни одного случая инфекции, обусловленного партнером, когда вирус ВИЧ-положительного партнера находился в состоянии стабильной супрессии под действием АРТ. Результаты свидетельствуют о том, что АРТ высокоэффективна в плане предотвращения гетеросексуальной передачи ВИЧ, если достигнута и поддерживается вирусологическая супрессия.

Доказательства среднего качества из исследования TEMPRANO свидетельствуют о том, что начало АРТ при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³ не ассоциировалось с повышением риска нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести (53). Доказательства низкого качества, относящиеся к обсервационным данным, указывают на повышенный риск любых тяжелых лабораторных нежелательных явлений и нежелательных явлений со стороны печени у лиц, начинающих АРТ при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³, хотя это не сопровождалось прекращением лечения (55).

Результаты реализации программы в нескольких странах, где ранняя АРТ предоставлялась либо всем ВИЧ-инфицированным, либо только отдельным популяциям, свидетельствуют о значимом увеличении охвата АРТ и преемственности с системой наблюдения, уменьшении времени между установлением

диагноза ВИЧ-инфекции и началом АРТ, независимо от исходного количества клеток CD4, и увеличении медианы значения CD4 на момент начала АРТ. Процент пациентов, удерживавшихся в системе наблюдения, не различался между группой, начинавшей лечение при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³, и теми, кто начинал лечение в соответствии со стандартной тактикой (62-64).

Первоочередное начало АРТ у взрослых пациентов с тяжелой или продвинутой стадией ВИЧ-инфекции или с уровнем CD4 350 клеток/мм³ и ниже

Преимущества начала АРТ наиболее очевидны у лиц с симптомной ВИЧ-инфекцией и у пациентов с низкими значениями CD4. Сила и качество доказательств этой рекомендации, установленные в руководстве ВОЗ «Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков» (2010) (65), остаются неизменными. Доказательства среднего качества из двух рандомизированных контролируемых исследований и нескольких обсервационных исследований показывают, что начало АРТ при уровне CD4 350 клеток/мм³ и ниже приводит к значительному снижению смертности, прогрессирования заболевания и частоты ОИ, в особенности ТБ и заболеваний, не относящихся к СПИД-индикаторным (66). Кроме того, несколько исследований и результаты внедрения программы указывают на то, что поздняя диагностика (то есть установление диагноза при уровне CD4 350 клеток/мм³ и ниже) и позднее начало лечения имеют место очень часто, даже в популяциях с высоким уровнем дохода (67, 68).

Сравнение пользы и риска

К преимуществам раннего начала АРТ относятся уменьшение числа явлений, связанных с заболеванием ВИЧ тяжелой степени и прогрессированием заболевания, улучшение охвата лечением и первичной преемственности с системой наблюдения, увеличение вероятности восстановления иммунитета и снижение риска передачи ВИЧ. Несмотря на статистическую значимость, различия в исходах между группами исследований с высоким уровнем CD4 (от 350 до 500 клеток/мм³ и более 500 клеток/мм³) были незначительными. Кроме того, не во всех обсервационных исследованиях стабильно демонстрировался благоприятный эффект начала АРТ при уровне CD4 500 клеток/мм³ и выше в отношении смертности, частоты воспалительных явлений, не ассоциированных со СПИДом, и продолжающейся вирусной репликации, в сравнении с началом лечения при уровне CD4 500 клеток/мм³ и ниже. Выражаются также сомнения в отношении того, что, с учетом ограниченных ресурсов, очень раннее начало лечения может привести к тому, что некоторые люди, действительно срочно нуждающиеся в лечении, будут вытеснены теми, у кого лечение, возможно, окажется благоприятным, но не столь экстренно необходимо. Долгосрочный профиль безопасности АРТ и возможное влияние раннего начала лечения на лекарственную резистентность, токсичность, приверженность и удержание в системе наблюдения необходимо тщательно мониторировать. Потребуется последующее наблюдение, для того чтобы оценить потенциальные риски и преимущества АРТ на протяжении жизни.

Все чаще признается, что в популяциях с высоким уровнем нагрузки ВИЧ и ТБ рост охвата АРТ ассоциируется со снижением числа случаев ТБ; вероятно, дополнительное улучшение этого показателя будет наблюдаться при раннем начале АРТ.

В моделирующем исследовании на основе национальных когортных данных из четырех стран субсахарской Африки делается вывод о том, что успех реализации программы и снижение смертности возрастали при исключении дотерапевтического периода перед началом АРТ; это говорит о том, что предоставление лечения каждому ВИЧ-инфицированному способно укрепить преемственность системы лечения и наблюдения (69).

Затраты и экономическая эффективность

В том же моделирующем исследовании отмечено, что расширение критерия отбора для АРТ до уровня выше 500 клеток/мм³ или начало АРТ независимо от количества CD4 и связь с системой контроля ВИЧ способны привести к тому, что смерть от связанных с ВИЧ причин на протяжении следующего десятилетия будет наступать на 6-14% случаев реже (69). В этом исследовании основная часть благоприятного эффекта связана с упрощениями программы, в результате которых больше людей

начинают АРТ своевременно и, следовательно, избегают нежелательных исходов на протяжении периода до начала АРТ, а не испытывают в действительности терапевтическое преимущество. Рост стоимости ранней АРТ отчасти может компенсироваться последующим снижением расходов (например, за счет уменьшения числа случаев госпитализации и увеличения производительности труда) и предотвращением заражения людей ВИЧ-инфекцией. По данным моделирования, такое изменение, вероятно, будет экономически эффективным во многих популяциях, если люди, начавшие АРТ, будут привержены лечению и останутся в системе наблюдения. Затраты существенно возрастут, но будут гораздо меньше, если в программу будут включены дополнительные пропагандистские вмешательства, необходимые для удержания пациентов в системе наблюдения до начала АРТ.

В соответствии с оценкой программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS), распространение АРТ на всех ВИЧ-инфицированных лиц к 2030 году предположительно предотвратит 21 миллион случаев смерти, связанной со СПИДом, и 28 миллионов случаев нового инфицирования (70). Однако эти положительные эффекты требуют высокого уровня охвата тестированием, высокого уровня охвата лечением, поддержания приверженности и высоких показателей удержания в системе наблюдения. Финансовые последствия на региональном и государственном уровне также могут варьировать и требуют более детального изучения, поскольку в разных странах наблюдается разный уровень охвата лечением и действуют локальные факторы формирования затрат, зависящие от местных условий и ресурсов.

Социальная справедливость и приемлемость

Раскрытие ВИЧ-статуса играет важнейшую роль в достижении поддержки приверженности лечению и может оказаться особенно проблематичным у людей, которые никогда не болели. По этой причине в качестве приоритетного направления в данном руководстве рекомендуется начало АРТ у взрослых людей с тяжелой или продвинутой стадией ВИЧ-инфекции или уровнем CD4 350 клеток/мм³ и ниже. Кроме того, опасение, что в маргинализованных популяциях высокого риска может быть использован обязательный или насильственный подход, подчеркивает важность адекватного информирования пациентов, получения информированного согласия, надлежащего обучения медицинских работников и основывающейся на уважении к правам человека юридической системы облегчения доступа к лечению.

Во время глобального совещания, проведенного по инициативе общественности, была изучена приемлемость раннего начала АРТ при более высоком уровне CD4 для лиц, инфицированных ВИЧ, ухаживающих лиц и представителей здравоохранения, и показано, что раннее начало лечения рассматривается как приемлемое (5). Участники совещания подчеркнули необходимость совместного принятия решений с участием медицинских работников, для того чтобы убедиться, что окончательное решение о начале АРТ принадлежит человеку, инфицированному ВИЧ. Мотивация начать лечение и придерживаться его может быть более сложной для людей, которые чувствуют себя хорошо и имеют более высокие показатели CD4, чем для тех, кто болен или был недавно болен. Стигматизация и дискриминация продолжают служить барьером на пути доступа к лечению и приверженности терапии. Критическими факторами стимуляции непрерывного участия в системе наблюдения и приверженности служат стабильные поступления бесплатных или финансово посильных АРВ-препаратов, наличие лечебных учреждений, характеризующихся легкой доступностью и обеспечивающих конфиденциальность, симпатия к медицинским работникам и надлежащая поддержка приверженности.

В качественном литературном обзоре показано, что приемлемость раннего лечения выше у пациентов, которые знают, что лечение снижает риск смерти. Медицинские работники признают клинические и профилактические эффекты ранней АРТ и необходимость раннего начала АРТ у бессимптомных пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных приемлемость растет, если у них имеются сопутствующие заболевания или состояния, ассоциирующиеся с повышенным риском передачи ВИЧ. Проблемы, отмеченные в литературном обзоре, подтверждают данные, обнаруженные во время совещания с представителями общественности (71).

Осуществимость

В соответствии с когортными данными и результатами внедрения национальных программ, число

людей, требующих лечения, может возрасти более чем на 35%, если АРТ будет начинаться при любом количестве CD4 на уровне 500 клеток/мм³ или ниже (70). Моделирование свидетельствует о том, что это увеличение будет меньше, порядка 7-21% за пять лет, поскольку не у всех ВИЧ-инфицированных установлен диагноз и, следовательно, они вряд ли сразу же начнут лечение и наблюдение. Опыт разных стран также показывает, что переход к более высокому пороговому уровню CD4 в качестве критерия начала АРТ не обязательно приводит к значимому немедленному увеличению числа людей, которые в действительности получают лечение, если это не сопровождается одновременным увеличением охвата тестированием на ВИЧ, укреплением взаимосвязей с системой наблюдения, адекватным мониторингом терапии и постоянной поддержкой приверженности. Позднее начало лечения до сих пор наблюдается достаточно часто: в большинстве случаев медиана количества CD4 в момент начала АРТ ниже 350 клеток/мм³, включая страны с высоким уровнем дохода (66, 67).

Вопросы реализации рекомендаций

Независимо от характера эпидемии и нагрузки заболевания, приоритет следует отдавать людям с клинической ВИЧ-инфекцией или с количеством CD4 350 клеток/мм³ и ниже, у которых высок риск смертности и наиболее вероятен положительный эффект начала АРТ в течение короткого промежутка времени.

Начало АРТ при уровне CD4 выше 500 клеток/мм³ может обусловить необходимость дополнительных затрат человеческих и финансовых ресурсов и инфраструктуры. В разных странах возможности системы здравоохранения различны, отличается охват АРТ и качество выполнения программ. Может потребоваться поэтапный подход к реализации планов, в особенности в условиях высокой нагрузки ВИЧ, низкого уровня охвата АРТ, низкой частоты тестирования, недостаточно активного наблюдения до начала АРТ, ограниченных человеческих ресурсов, ограниченных возможностей лаборатории, бюджетных ограничений и/или конкурирующих медицинских приоритетов. В таких условиях вопросы равенства и приоритетного внимания к людям, в наибольшей степени нуждающимся в лечении, должны служить направляющим фактором при внедрении новых программ (см. раздел 8.2 «Распространение и внедрение»).

Растущая потребность в АРТ, ассоциирующаяся с ранним началом лечения, может стать основой для требований к системе здравоохранения в определенных ситуациях, которые могут вызвать повышение риска лекарственной резистентности, в частности, при дефиците лекарственных препаратов, недостаточной подготовке пациентов и субоптимальной приверженности лечению. В целях максимального повышения долгосрочной эффективности схем АРТ первого ряда и обеспечения получения пациентами наиболее эффективной схемы лечения расширение масштабов АРТ должно сопровождаться мерами, направленными на мониторинг и повышение качества услуг на местах и на уровне программы (см. разделы 6.12 «Повышение качества работы службы борьбы с ВИЧ-инфекцией» и 6.13 «Управление закупками и цепью поставок»).

Во всех случаях необходим непрерывный мониторинг долгосрочного профиля безопасности АРВ-препаратов и последствий раннего начала лечения в плане лекарственной резистентности, токсичности и приверженности терапии. Важным остается также рассмотрение структурных и социальных барьеров на пути доступа к лечению для ключевых групп населения, таких как криминализация, стигматизация и дискриминация (72-74).

Основные пробелы в научных исследованиях

В нескольких продолжающихся исследованиях практического внедрения программы проводится оценка практической реализации, приемлемости, экономической эффективности и значимости немедленного начала лечения для всех ВИЧ-инфицированных людей независимо от количества клеток CD4 на популяционном уровне (исследования SEARCH и MaxART) (75, 76). Первичные результаты исследования ожидаются не ранее 2017 или 2018 года. В трех крупных рандомизированных исследованиях оценивается популяционный эффект раннего начала АРТ в отношении заболеваемости и смертности, связанных с ВИЧ («Исследование комбинированной профилактики в Ботсване», HPTN-071 [PopART], и исследование 12249 ANRS TasP); результаты этих исследований будут получены после 2016 года (77-79).

Другими приоритетными направлениями исследований являются оценка частоты краткосрочных и долгосрочных нежелательных явлений в результате увеличения экспозиции АРТ, барьеры и факторы, способствующие приверженности и долгосрочному наблюдению, значимость раннего начала АРТ для всего комплекса мер наблюдения и лечения и величина профилактического эффекта, в особенности среди ключевых групп населения и подростков.

4.3.2 Когда начинать АРТ у беременных и кормящих грудью женщин

НОВОЕ

Рекомендация

АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ беременных и кормящих грудью женщин, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4 и продолжать лечение пожизненно (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Источник: ВИЧ и подростки: руководство по тестированию на ВИЧ и консультированию и медицинскому обслуживанию подростков, инфицированных ВИЧ. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

Общая информация

Программы предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) являются одним из самых ранних вмешательств системы общественного здравоохранения, в которых АРВ-препараты использовались для снижения риска заражения ВИЧ. Первоначально схемы, рекомендованные ВОЗ, представляли собой короткие курсы или однократные дозы АРВ-препаратов, вводившиеся матери и ребенку в первые несколько дней жизни. По мере расширения масштабов национальных программ борьбы с ВИЧ-инфекцией, начиная с 2003 года в руководстве ВОЗ произошел важный сдвиг, в соответствии с которым у беременных женщин, инфицированных ВИЧ, требовалось провести оценку возможности проведения лечения; женщинам, которые были признаны подходящими кандидатами на лечение, следовало предложить пожизненное применение комбинированной АРТ ради их собственного здоровья, тогда как те женщины, у которых применение такой терапии было невозможным, должны были получать короткие курсы АРВ-профилактики в целях ППМР. Несмотря на то, что критерии отбора подходящих кандидатов изменились, и были разработаны предпочтительные режимы АРТ и ППМР, различие между лечением и профилактикой стало неотъемлемой характеристикой программ ППМР.

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) (9) рекомендовалось начинать АРТ независимо от критериев клинического отбора у всех беременных и кормящих грудью женщин. Эта рекомендация была подтверждена опытом внедрения программ (в том числе опытом Малави, где впервые был предоставлен доступ к АРТ всем беременным женщинам без исключения), продемонстрировавшим, что профилактика в рамках ППМР (с использованием различных лекарственных препаратов в различные периоды времени в течение беременности, родов и родоразрешения, а также долгосрочная профилактика заражения ребенка во время грудного вскармливания) была более проблематичной для внедрения на практике, нежели предоставление АРТ всем беременным женщинам (в особенности если режим АРТ представлял собой прием одной таблетки фиксированной комбинации доз один раз в день). Однако в руководстве ВОЗ от 2013 года (9) до сих пор предлагаются варианты либо пожизненного продолжения АРТ у всех женщин (вариант В+), либо прекращения АРТ после окончания периода передачи ВИЧ от матери ребенку у женщин, которые в ином случае не соответствовали критериям отбора для начала лечения (вариант В). Вариант В+ считается оптимальным в условиях высокой распространенности ВИЧ, высокой фертильности и значительной продолжительности грудного вскармливания, когда начало АРТ у всех беременных и кормящих грудью женщин способно снизить заболеваемость ВИЧ и предотвратить передачу ВИЧ как при настоящей, так и при будущих беременностях.

После выпуска «Сводного руководства ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) (9) во многих странах вариант В+ был избран в качестве предпочтительного подхода к реализации программ ППМР как при низкой, так и при высокой заболеваемости ВИЧ. В «Отчете о прогрессе глобальной борьбы со СПИДом» (2014–2015) показано, что большинство стран, в том числе почти все 22 высокоприоритетные страны, включенные в «Глобальный план предотвращения новых случаев ВИЧ-инфекции у детей к 2015 году и сохранения жизни их матерей» (80), в настоящее время либо осуществляют пилотное изучение, либо внедряют пожизненную АРТ для всех беременных и кормящих грудью женщин, инфицированных ВИЧ, в национальном масштабе. Контрольные листы оценки готовности включают инструкции для стран, планирующих этот переход (приложение 9).

Растущие доказательства в поддержку раннего начала АРТ у всех взрослых людей, а также распространение принятия варианта В+ и появление данных, свидетельствующих о его успешном внедрении в практических условиях, также говорят в пользу пересмотренной рекомендации 2015 года, которая отходит от «вариантов» ППМР и вместо этого рекомендует все беременным и кормящим грудью женщинам, инфицированным ВИЧ, начинать АРТ и продолжать лечение пожизненно, независимо от клинических факторов, количества клеток CD4 или стадии заболевания.

Предоставление возможности АРТ всем беременным и кормящим грудью женщинам, инфицированным ВИЧ, служит трем взаимопотенцирующим целям: 1) улучшению состояния здоровья матери; 2) предотвращению передачи ВИЧ от матери ребенку; и 3) предотвращению передачи ВИЧ от матери сексуальному партнеру. Важно заметить, что эти рекомендации имеют значение во всех эпидемических условиях, хотя их внедрение будет зависеть от конкретного контекста. В связи с тем, что АРТ оказывает индивидуальное положительное влияние на всех ВИЧ-инфицированных людей, рекомендация относится как к популяциям, где практикуется грудное вскармливание, так и к популяциям, где оно не используется.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Доказательства в пользу вариантов В и В+ и клиническая и иммунологическая значимость прекращения АРТ у женщин в послеродовом периоде были пересмотрены группой по разработке клинического руководства в контексте растущего числа данных, демонстрирующих положительный эффект АРТ на всех стадиях ВИЧ-инфекции, и рекомендации относительно начала АРТ у всех взрослых людей с ВИЧ-инфекцией при любом количестве клеток CD4.

В систематическом обзоре (81) было проведено сравнение вариантов В и В+ в плане исходов для здоровья матери. В обзоре не обнаружено рандомизированных контролируемых исследований или наблюдательных исследований, в которых проводилось бы прямое сравнение применения вариантов В и В+. Однако в 18 исследованиях сообщалось о результатах применения метода В, в том числе в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (82–85), трех несравнительных исследованиях (86–88) и 11 когортных исследованиях (89–99), а в 10 когортных исследованиях сообщалось о результатах применения варианта В+ (100, 101–108). Во всех исследованиях, оценивавших вариант В+, отмечено, что женщины испытывали положительное влияние лечения на состояние здоровья с точки зрения иммунологических и клинических параметров. Ни в одном из исследований, включенных в обзор, не указано, каким образом вариант В+ влиял на частоту передачи ВИЧ партнерам, хотя это важное потенциальное преимущество лечения для женщин, пожизненно продолжающих АРТ.

Поскольку ключевое различие между вариантами В и В+ состоит не в том, когда начинается АРТ, а в том, прекращается ли она, в отдельном обзоре был проведен анализ литературы, посвященной клиническому и иммунологическому влиянию прекращения АРТ у женщин в послеродовом периоде. Было найдено пять когортных исследований и одно рандомизированное контролируемое исследование, в которых изучали изменения клинических и иммунологических параметров после прекращения приема АРВ-препаратов. В большинстве из этих исследований использовалось историческое пороговое значение (рекомендация 2010 года) для отбора на АРТ при уровне CD4 ниже 350 клеток/мм³, а в некоторых случаях матери получали АРВ-профилактику, а не АРТ, однако во всех случаях после прекращения приема АРВ-препаратов наблюдалось постепенное ухудшение функции иммунитета. В течение одного и того же шестимесячного

промежутка времени после отмены лечения от 6 до 20% женщин с исходным уровнем CD4 ниже 500 клеток/мм³ достигли порогового уровня, служащего критерием начала лечения – 350 клеток/мм³. При меньшем исходном уровне CD4 отмечалось также увеличение риска клинических явлений 2-й или 3-й степени тяжести по классификации ВОЗ в 2,5 раза (109).

Помимо влияния на клинические и иммунологические показатели, имеются программные последствия прекращения АРВ-терапии у родильниц. В одном когортном исследовании, проведенном в Малави, потеря для наблюдения была значительно выше среди женщин с исходным уровнем CD4 выше 350 клеток/мм³ (которые не были отобраны в группу лечения), чем у женщин с уровнем CD4 ниже 350 клеток/мм³ (которые были отобраны в группу лечения и начали АРТ) (110). Эти данные сходны с результатами исследования в южноафриканской когорте, где женщины, признанные неподходящими кандидатами для АРТ, имели вдвое больше шансов быть потерянными для наблюдения через шесть месяцев после родов, чем женщины, начавшие лечение (111). Ключевой проблемой внедрения варианта В является сложность выбора между теми, кто является кандидатом на пожизненную терапию, и теми, кто не подходит для пожизненного лечения, до начала АРТ.

Все новые доказательства свидетельствуют о преимуществе пожизненной АРТ для беременных и кормящих грудью женщин и подтверждают убедительные данные рандомизированных контролируемых исследований (53, 60), свидетельствующие о том, что положительного эффекта АРТ при любом количестве CD4, независимо от клинической стадии заболевания, можно ожидать у всех взрослых ВИЧ-инфицированных людей.

Сравнение пользы и риска

Большинство стран продвигаются к принятию всеобщей АРТ для всех беременных и кормящих грудью женщин. К преимуществам такого подхода относятся улучшение исходов для здоровья, снижение риска передачи инфекции от матери ребенка и потенциальная возможность снижения риска горизонтальной передачи ВИЧ. Несмотря на то, что документальных доказательств снижения риска горизонтальной передачи ВИЧ не существует, процент серодискордантных партнеров достаточно высок. В одном исследовании среди пар в пяти африканских странах от 30% до 40% женщин, инфицированных ВИЧ, находились в серодискордантных взаимоотношениях (112). Согласно данным недавно проведенного демографического медицинского опроса в Кении, процент серодискордантных пар превышает 50% (113). Другим важным потенциальным преимуществом всеобщей АРТ для беременных и кормящих грудью женщин может быть меньшая вероятность прекращения наблюдения после окончания периода риска передачи инфекции и возможность избежать некоторых клинических и технических сложностей повторных циклов прекращения и возобновления АРТ при последующих беременностях.

Возможные риски предоставления пожизненной АРТ всем беременным и кормящим грудью женщинам, инфицированным ВИЧ (в отличие от применения только у тех, кто «отобран» для лечения), включают вероятность накопления токсических эффектов препаратов и возможность снижения приверженности при длительном применении, что ведет к развитию лекарственной резистентности. В целом риски для беременных и кормящих женщин аналогичны рискам у небеременных взрослых людей. Преконцепционная АРТ может ассоциироваться с дополнительными рисками, связанными как с исходом беременности, так и с заболеваемостью новорожденных. В настоящее время нет доказательств, свидетельствующих о значительном снижении риска врожденных аномалий, ассоциирующихся с рекомендованными в настоящее время схемами АРТ первого ряда (114). Особые аспекты мониторинга токсичности у беременных и кормящих грудью женщин обсуждаются в разделе 4.6.6 «Мониторинг и замена АРВ-препаратов в связи с токсичностью».

В целом преимущества всеобщей АРТ для здоровья беременных и кормящих грудью женщин перевешивают потенциальный риск, однако решение о начале лечения остается личным выбором, который должен быть сделан на основе информированного согласия.

Осуществимость и использование ресурсов

Как и в любой другой популяции, затраты, связанные с внедрением всеобщей АРТ для беременных и кормящих грудью женщин, потребуют расходования дополнительных ресурсов, особенно в ближайшее

время. При моделировании затрат общая стоимость (включая лекарственные препараты, диагностику и предоставление самой услуги) проведения у женщины варианта В+ оценивается в 2069 долларов США в течение пяти лет (115). Однако в связи с тем, что наблюдение за женщинами без АРТ также сопряжено с затратами на наблюдение и контрольное обследование, инкрементные затраты при переходе от варианта В к варианту В+ относительно невелики и составляют от 92 до 605 долларов США, в зависимости от исходного уровня клеток CD4 и статуса грудного вскармливания. В нескольких анализах, основанных на моделях, оценивалась экономическая эффективность стратегий ППМР при лечении ВИЧ-инфекции, при этом многие данные говорят об экономии или существенной экономической эффективности вариантов В и В+ в сравнении с вариантом А (применение AZT у матери в течение беременности, однократная доза NVP плюс AZT и ЗТС для матери во время родоразрешения и на протяжении одной недели после родов и 6-недельная профилактика ребенка NVP). При рассмотрении исходов, помимо передачи ВИЧ от матери ребенку, в частности, здоровья матери, предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку при будущих беременностях и предотвращение горизонтальной передачи ВИЧ, было показано, что вариант В+ обладает высокой экономической эффективностью в сравнении с вариантом В (116, 117).

Социальная справедливость и приемлемость

В качественном литературном анализе приемлемости варианта В+ обнаружена значительная приемлемость пожизненной АРТ для беременных и кормящих грудью женщин, а также для медицинских работников (71). Женщины указывали на проблемы, связанные с лекарственной токсичностью для них самих и для их детей, однако в целом хорошо оценивали преимущества для здоровья и возможность защитить детей и своих партнеров от ВИЧ-инфекции (118, 119). Кроме того, в обзоре делается акцент на некоторых проблемах пожизненной терапии, включая раскрытие своего статуса партнерам и работодателям, стигматизация, отсутствие поддержки, а также затраты финансов и рабочего времени в связи с посещением клиники и выдачей лекарственных препаратов.

Начальный опыт реализации программы в Южно-Африканской Республике свидетельствует о том, что беременные женщины считают приемлемым начало АРТ в день установления диагноза ВИЧ, особенно в связи с тем, что в этой ситуации многие женщины уже осведомлены о своем статусе, имеют существенные познания относительно лечения и доступ к службам поддержки (120). Напротив, в Малави начало АРТ в день установления диагноза в течение первых лет внедрения варианта В+ ассоциировалось с высокими показателями ранней потери для наблюдения: многие женщины не являлись на второй визит (1). При выполнении национальных программ важно найти равновесие между срочным началом лечения у беременных женщин и уверенностью в том, что женщина достаточно подготовлена, принимает пожизненную АРТ и имеет доступ к службам поддержки, включая поддержку членов социальной группы, что позволит стимулировать приверженность лечению.

Несмотря на то, что всеобщая АРТ для всех ВИЧ-инфицированных людей в целом приемлема, имеются обоснованные сомнения относительно доступности пожизненной терапии, ограниченного спектра вариантов лечения и возможности длительного проведения АРТ. По мере того как разные страны внедряют эти рекомендации, права женщин на информированное согласие на все медицинские мероприятия, включая начало АРТ, остаются первостепенным фактором. Подход к АРТ, основывающийся на реализации прав женщин и предоставляющий им возможность дать информированное согласие, вероятно, обеспечит лучшую приемлемость и улучшение исходов для здоровья.

Вопросы реализации рекомендаций

Существует много вопросов относительно рекомендации, заключающейся в предоставлении пожизненной АРТ всем беременным и кормящим грудью женщинам. Несмотря на то, что рутинное тестирование в учреждениях антенатального наблюдения четко организовано и по-прежнему рекомендуется ВОЗ, задача должна заключаться в проведении тестирования беременной женщины во время первого визита антенатального наблюдения с целью достижения максимальной пользы от ранней АРТ. При внедрении данной рекомендации руководители программы должны обеспечить качество и точность тестирования на ВИЧ, включая проведение повторного тестирования у женщин с положительным результатом анализа до начала АРТ. Женщинам, у которых диагноз установлен

впервые, следует рассказать о преимуществах пожизненной терапии, а также о важности продолжения лечения и регулярного наблюдения. Несмотря на то, что АРТ следует начинать без задержки, важно дать женщинам возможность сделать информированный выбор. Опыт Малави и других национальных программ, в которых вариант В+ был принят очень рано, показывает, что процедуры АРТ могут быть эффективно децентрализованы и могут осуществляться в акушерских, неонатальных и педиатрических клиниках (см. раздел 6.10.1 «Проведение АРТ в условиях акушерских и педиатрических медицинских учреждений»).

Интеграция служб благоприятна для матерей и их детей и приемлема в условиях высокой нагрузки ВИЧ. Однако достижение интеграции зависит от контекста и доступных ресурсов, в частности, времени персонала и физического пространства. В одном ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Малави, 45% интервьюируемых женщин сообщили, что, хотя они начали АРТ в клинике антенатального наблюдения, вскоре после родов они были направлены в отдельные учреждения, где проводилась АРТ (106). Не имеется единой модели времени перевода матерей, получающих АРТ, из акушерских, неонатальных и педиатрических учреждений в учреждение, относящееся к системе лечения ВИЧ, однако в когортном исследовании (121), проведенном в Южно-Африканской Республике, подчеркивается важность этой потенциальной дополнительной точки потери для наблюдения. В ретроспективном анализе женщин, направленных в клиники АРТ в послеродовом периоде, показано, что 25% из них через пять месяцев после направления не наблюдались в этих клиниках (121). Кампанию по внедрению всеобщей АРТ для беременных женщин следует сопровождать информированием и пропагандой в сообществе, подчеркивая преимущество АРТ даже у бессимптомных людей и важность продолжения наблюдения даже после окончания периода риска передачи инфекции от матери ребенку. Подобную информацию следует согласовывать с сообщениями, касающимися раннего начала лечения для всех ВИЧ-инфицированных людей.

Несмотря на то, что мониторинг лечения с использованием вирусной нагрузки имеет большое значение для всех людей, получающих АРТ, он может быть особенно значим для беременных и кормящих женщин, у которых дополнительным положительным эффектом терапии является ППМР. В данном руководстве ВИЧ-экспонированным детям с повышенным риском заражения ВИЧ рекомендуется проведение усиленной АРВ-профилактики. Вирусная нагрузка выше 1000 копий/мл у матери в последние недели перед родами является достоверным фактором, определяющим повышенный риск заражения ребенка. Тестирование вирусной нагрузки во время беременности может служить полезным средством принятия клинических решений, и по мере того как тестирование вирусной нагрузки внедряется в национальных масштабах, беременные и кормящие грудью женщины должны получать приоритетный доступ к нему.

Помимо проблем, связанных с проведением процедур лечения, важными аспектами национальных программ являются необходимость укрепления систем данных для отслеживания женщин, получающих АРТ, в различных акушерских учреждениях, улучшение поддержки лабораторий, включая доступность тестирования вирусной нагрузки, и целенаправленные мероприятия по повышению приверженности и удержания в системе лечения (см. разделы 6.4 «Преемственность между тестированием на ВИЧ и включением в систему наблюдения», 6.5 «Удержание в системе наблюдения» и 6.6 «Приверженность»). Женщины, которые начинают пожизненную АРТ, в особенности женщины, имеющие маленьких детей, могут столкнуться с существенными проблемами при поиске возможности регулярного наблюдения в связи с ВИЧ-инфекцией и поддержанием приверженности схеме лечения. Усилия, направленные на расширение масштабов лечения, требуют целостного подхода к жизни женщины и параллельных вложений в систему общественной поддержки в целях улучшения знаний женщины о лечении, готовности и способности продолжать наблюдение и сохранять приверженность лечению.

Основные пробелы в научных исследованиях

Существует серьезный дефицит сведений о том, каким образом лучше всего осуществлять внедрение программы всеобщей АРТ и как относиться к проблемам удержания и последующего наблюдения за парами «мать-ребенок». Интеграция поставок АРВ-препаратов в учреждения антенатального наблюдения,

акушерские, неонатальные и педиатрические учреждения (в противоположность направлению женщин в клиники АРТ) требует дальнейшего опыта и оценки возможностей реализации. Со временем все больше женщин, инфицированных ВИЧ, уже будут получать АРТ до зачатия. Это даст возможность понять влияние такой тенденции в характере эпидемии на частоту передачи инфекции от матери ребенку, а также на другие исходы беременности, в том числе преждевременные роды и низкую массу тел при рождении.

Подростки и молодые женщины, инфицированные ВИЧ, сталкиваются с особыми проблемами предотвращения передачи ВИЧ детям и собственными медицинскими нуждами, включая недостаточную доступность службы репродуктивного здоровья, низкий охват тестированием и слабое удержание в системе наблюдения (122). Безотлагательно необходимым является изучение процесса внедрения программы в целях установления причин неблагоприятных исходов у подростков, определения возможностей предоставления акушерских и неонатальных медицинских услуг в дружественной к подростку форме и разработки специфических стратегий для улучшения удержания в системе наблюдения.

Несмотря на то, что АРТ во время беременности и грудного вскармливания обеспечивает бесспорное преимущество для здоровья матери и предотвращает передачу инфекции ребенку, возможные эффекты АРТ (в частности, предконцепционной) на исход беременности требует дальнейшего изучения. Кроме того, потенциальный долгосрочный неблагоприятный эффект экспозиции плода и младенцев материнским лекарственным препаратам не до конца понятен. Риск врожденных дефектов при использовании ныне рекомендуемых схем АРВ-препаратов первого ряда, по-видимому, низок, однако о новых препаратах, их влиянии на рост, развитие и созревание органов известно немного, если АРВ-препараты всасываются через плаценту и попадают в грудное молоко.

4.3.3 Когда начинать АРТ у подростков (10-19 лет)

Рекомендации

НОВОЕ

- АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ подростков, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4 (условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- В приоритетном аспекте следует начинать АРТ у всех подростков с тяжелой или продвинутой клинической стадией ВИЧ-инфекции (клиническая стадия 3-4 по классификации ВОЗ) и у подростков с количеством клеток CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Источник:

«Руководство по времени начала антиретровирусной терапии и первичной профилактике ВИЧ-инфекции: Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

В 2013 году в мире приблизительно 2,1 миллиона подростков (10-19 лет) были инфицированы ВИЧ. Согласно расчетам, число случаев смерти среди подростков, связанной с ВИЧ, с 2000 года утроилось, что сделало ВИЧ второй по частоте причиной смерти подростков в мире (123).

Подростковый возраст характеризуется быстрыми физическими, нейropsychическими, эмоциональными и социальными изменениями (124). Несмотря на отсутствие точных мировых данных о ВИЧ-ассоциированной смертности в данной возрастной группе, по-видимому, подростки не получают достаточного внимания в рамках современной службы борьбы с ВИЧ. В сравнении со взрослыми, у них

существенно хуже доступ и ниже охват АРТ, выше риск потери для наблюдения (125-127), приверженность находится на субоптимальном уровне; кроме того, имеются особые требования, связанные с разноплановыми вмешательствами, включая психосоциальную поддержку, обеспечение сексуального и репродуктивного здоровья (128-130). Помимо этого, подростки сталкиваются со значительными препятствиями на пути доступа к услугам здравоохранения и поддержки, в частности, в связи с политическими и юридическими барьерами, относящимися к возрасту получения согласия (131).

У подростков, инфицированных в перинатальном периоде, выше вероятность развития хронических заболеваний и задержки нейropsychического развития и созревания в пубертате в сравнении с соответствующими по возрасту здоровыми детьми. Старшие подростки, заразившиеся ВИЧ по причине собственного поведения, не имеют указанных выше клинических особенностей, однако сталкиваются, возможно, с более серьезными проблемами при борьбе со стигматизацией и в связи с отсутствием поддержки семьи и общественности при доступе к системе лечения.

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) (9) клинические и иммунологические критерии отбора для АРТ у подростков согласованы с критериями у взрослых (начало лечения при 3-4-й стадии заболевания по ВОЗ или при уровне CD4 500 клеток/мм³ и ниже) в целях упрощения программы и устранения вероятности задержки начала лечения, связанной с процессом оценки критериев отбора.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Анализ доказательств, данных внедрения программы, технических аспектов и ценностей и предпочтений, характерных для молодых людей, инфицированных ВИЧ, послужил основой для выработки отдельной рекомендации для подростков, относящейся к 2015 году. В этих рекомендациях подчеркиваются важнейшие аспекты начала АРТ и предоставления лечения и наблюдения подросткам, инфицированным ВИЧ.

Рекомендация основывается на существенных технических и программных преимуществах согласования с критериями начала АРТ у взрослых и детей и клинических преимуществах, продемонстрированных в исследованиях у взрослых (53). Имеются определенные ограничения в экстраполяции данных, полученных у взрослых или детей, на подростковую популяцию, и некоторая неопределенность в отношении потенциальных преимуществ, которые немедленное начало АРТ может дать подросткам в отношении состояния здоровья, с учетом уникальных проблем, которые могут возникнуть при попытке достижения долгосрочной приверженности и удержания подростков в системе наблюдения.

Систематический анализ доказательств не выявил исследований, в которых изучались бы стратегии начала АРТ конкретно у подростков. Эта подгруппа не затрагивается также исследованиями, проводившимися у взрослых, в которых оценивались клинические преимущества немедленного начала АРТ в сопоставлении с отсроченной АРТ (132, 133). По этой причине общее качество доказательств в отношении лечения всех ВИЧ-инфицированных подростков было расценено как низкое, поскольку использовались косвенные данные, полученные у взрослых.

В целях оценки потенциальных преимуществ раннего начала АРТ было проведено причинное моделирование данных, полученных в южной и западной Африке и Европе. В этом исследовании было изучено 4553 АРТ-наивных подростков 10-15 лет (медиана возраста 12,4 года), инфицированных в перинатальном возрасте; из них у 14% уровень CD4 был выше существующего критерия отбора для начала лечения (500 клеток/мм³). В этом анализе медиана длительности наблюдения составила 656 дней. По-видимому, смертность была выше при очень позднем начале АРТ. Однако по окончании четырех лет наблюдения различие между группой, немедленно начавшей АРТ, и группой, начавшей АРТ при уровне CD4 500 клеток/мм³, оказалось незначительным. Эти различия были такими же у подростков, вступивших в исследование с уровнем CD4 выше 500 клеток/мм³. В целом в исследовании в этой популяции не было продемонстрировано явных преимуществ раннего начала лечения в отношении выживаемости или роста (134).

Косвенные данные свидетельствуют о том, что у подростков, инфицированных перинатально, у которых начало лечения откладывается до 10-летнего возраста, низка вероятность нормализации уровня клеток CD4 (135), а после возникновения хронической болезни легких не наступает полного восстановления легочной функции (136). Это говорит о том, что у инфицированных в перинатальном возрасте подростков, переживших детский возраст, преимущества, связанные с ранним началом АРТ, возможно, ограничены, в сравнении с ситуацией начала лечения в младшем детском возрасте.

Высокий риск потери для наблюдения в данной возрастной группе, в особенности среди подростков 15-19 лет (137-141), является важным фактором оценки баланса между рисками и преимуществами раннего начала АРТ. Кроме того, известно, что у подростков показатели приверженности лечению хуже, чем у взрослых и маленьких детей (142). В двух систематических обзорах, посвященных приверженности лечению и вирусологической супрессии, отмечены различные показатели приверженности у подростков (143, 144); при многокогортном анализе неудача лечения наблюдалась у 10% из 1007 инфицированных в перинатальном периоде детей, причем риск был выше при более продолжительной АРТ и в случае начала лечения в подростковом возрасте (145).

Косвенные доказательства, касающиеся подростков, инфицированных в перинатальном периоде, были получены в педиатрических когортных исследованиях, однако не обнаружено данных, которые обосновали бы конкретные клинические характеристикам подростков, инфицированных по причине собственного поведения, в плане времени начала АРТ.

Клинические доказательства, говорящие в пользу раннего начала лечения у подростков как при перинатальном инфицировании, так и при инфицировании, связанном с поведенческими аспектами, ограничены. Несмотря на вероятность того, что АРВ-препараты могут оказать неблагоприятное влияние на костную ткань, головной мозг и другие органы, находящиеся в процессе развития, и опасения относительно риска лекарственной резистентности в связи с низкой приверженностью лечению, имеющийся на сегодняшний день опыт свидетельствует о том, что применение критериев начала АРТ, действующих у взрослых, будет способствовать упрощению планирования лечения и более широкому распространению АРТ (146). Кроме того, это даст важную возможность привлечь ВИЧ-инфицированных подростков в систему наблюдения.

Социальная справедливость и приемлемость

В ходе совещаний с представителями общественности подростки, медицинские работники, родители и опекуны подчеркивают важность обеспечения приоритетного внимания подросткам, в наибольшей степени нуждающимся в лечении, а также значимость проблемы приверженности (5, 147-149). К важнейшим проблемам относятся пропуск приема препаратов (забывание), ведение нестабильного образа жизни, что препятствует ежедневному приему препаратов, страх раскрытия статуса ВИЧ-инфицирования и относительная ограниченность возможностей принятия решений. Это дополнительно подчеркивает важность создания оптимальных и лучше переносимых лекарственных форм, которые будут способствовать более успешному лечению.

Осуществимость и использование ресурсов

Раннее начало АРТ у подростков, вероятно, выполнимо в условиях существующих систем здравоохранения. С учетом позднего установления диагноза (150), многие подростки уже соответствуют критериям начала лечения (ВОЗ, 2013), таким образом, увеличение общего числа подростков, начинающих лечение, будет относительно небольшим (147). Тем не менее, увеличение количества пациентов приведет к повышению требований к цепям поставок и нагрузке на медицинских работников. Опыт внедрения некоторых национальных программ показал, что, хотя все подростки 10-15 лет могут получать лечение, существуют проблемы, связанные с необходимостью обеспечения сырья, укрепления лабораторных систем и проведения обучения специалистов (148).

Повышенные потребности в сырье, человеческих ресурсах и инфраструктуре предположительно потребуют дополнительного финансирования. Анализ затрат показал, что АРВ-препараты,

по-видимому, являются наиболее значимым фактором ценообразования (151). Лабораторные материалы, по-видимому, находятся на втором месте в качестве компонента общих затрат, после чего следуют человеческие ресурсы и ко-тримоксазол.

Вопросы реализации рекомендаций

Для того чтобы обеспечить установление диагноза у подростков и своевременное получение ими АРТ, должны действовать службы здравоохранения, дружелюбные по отношению к подросткам (см. раздел 6.11 «Предоставление подросткам услуг по борьбе с ВИЧ»), необходима соответствующая подготовка специалистов и внедрение программ, в которых ставится акцент на поддержку приверженности и удержания в системе наблюдения, в том числе посредством поддержки сверстников. Необходимо также обратить внимание на особые проблемы, с которыми сталкиваются девочки-подростки, в частности, стигматизацию и неравенство полов.

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы установить, в какой степени раннее начало АРТ влияет на удержание в системе наблюдения, приверженность лечению и селекцию лекарственной резистентности ВИЧ у подростков с менее выраженной стадией заболевания. Кроме того, для лучшего понимания характерных для подростков проблем и потребностей необходимо разграничение существующих когортных данных и данных наблюдения по возрастам.

4.3.4 Когда начинать АРТ у младенцев и детей младше 10 лет

Рекомендации

АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ детей, независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ и при любом количестве клеток CD4:

- у детей с диагнозом, установленным в течение первого года жизни (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- у живущих с ВИЧ детей в возрасте от 1 года до <10 лет (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

НОВОЕ

В первую очередь АРТ следует начинать у всех детей <2 лет или детей младше 5 лет с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции 3-4 по классификации ВОЗ, или при уровне клеток CD4 ≤ 750 клеток/мм³, или проценте клеток CD4 <25%, а также у детей 5 лет и старше при клинической стадии ВИЧ-инфекции 3-4 по классификации ВОЗ или количестве клеток CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Источник:

«Руководство по времени начала антиретровирусной терапии и первичной профилактике ВИЧ-инфекции: Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

«Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

У младенцев и маленьких детей, инфицированных ВИЧ, имеется крайне высокий риск неблагоприятных исходов: до 52% детей, родившихся ВИЧ-инфицированными, при отсутствии каких-либо вмешательств

погибают до 2-летнего возраста (152). К 5 годам риск смертности и прогрессирования заболевания при отсутствии лечения снижается до показателей, характерных для молодых взрослых (153, 154). Улучшение доступности ранней младенческой диагностики (РМД) привело к увеличению выявляемости ВИЧ-инфицированных младенцев, однако показатели начала АРТ у младенцев, инфицированных ВИЧ (которые должны начинать лечение все без исключения), остаются субоптимальными. В целом большинство детей, которые соответствуют критериям начала АРТ, по-прежнему не получают лечения, и охват АРТ среди детей существенно отстает от соответствующего показателя у взрослых: 32% в сравнении с 40% в мире в 2014 г. (155).

Установление диагноза и удержание ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей в системе наблюдения характеризуются уникальными сложностями в связи с их зависимостью от опекунов. Частота потери детей для наблюдения особенно высока (156), при этом удержание в системе наблюдения особенно проблематично у детей, инфицированных ВИЧ, но не получающих АРТ (157).

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) (9) клинические и иммунологические критерии отбора для АРТ у детей старше 5 лет согласованы с критериями у взрослых, то есть начинать лечение рекомендуется при 3-4-й стадии заболевания по ВОЗ или при уровне CD4 500 клеток/мм³ и ниже. АРТ рекомендуется также проводить всем ВИЧ-инфицированным детям до 5 лет, независимо от клинического и иммунологического статуса, основываясь исключительно на функциональных преимуществах. У детей от 1 до 5 лет рекомендуется отдавать приоритет детям до 2 лет с клинической стадией заболевания 3-4 по классификации ВОЗ или уровнем CD4 (в процентах) ниже 25% или количеством CD4 ниже 750 клеток/мм³. У детей в возрасте до 1 года сохраняется сильная рекомендация начинать лечение независимо от клинического и иммунологического состояния, однако признается сложность лечения младенцев в течение первых 2 недель жизни в связи с отсутствием вариантов лечения, для которых установлены безопасные и эффективные дозировки, и отсутствием мирового опыта. Кроме того, лечение осложняется в связи с высокой частотой недоношенности и низкой массой тела детей при рождении в странах с низким и средним уровнем дохода.

Страны с высоким уровнем нагрузки ВИЧ среди детей быстро приняли критерии начала лечения, разработанные ВОЗ в 2013 году (155); некоторые страны решили распространить АРТ на всех детей и подростков до 15 лет, для того чтобы упростить проведение АРТ (158).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Анализ доказательств наряду с программными данными и техническими аспектами привел к составлению пересмотренных рекомендаций (2015), указывающих на необходимость начала АРТ у всех ВИЧ-инфицированных детей, что уравнивает рекомендации для детей с рекомендациями для взрослых и подростков.

В систематическом обзоре (132), проведенном в 2013 году и обновленном в 2015 году, представлено всего одно рандомизированное контролируемое исследование (PREDICT), в котором оценивалось клиническое преимущество раннего начала АРТ у детей (159). В исследование вошло 300 детей (от 1 до 12 лет, медиана возраста 6,4 года) с процентным количеством CD4 выше 15% и без стадии С заболевания по классификации Центров контроля и профилактики заболеваний США (US CDC); рандомизация проводилась на группы раннего лечения и отсроченного лечения (которое начиналось, когда процентное количество CD4 опускалось ниже 15%). Между двумя группами не наблюдалось различий по выживаемости без СПИДа и по результатам нейropsychического развития, однако прибавка роста была больше у детей, раньше начавших АРТ (160).

В ходе моделирования причин (161), также обновленного в 2015 году с использованием более обширных проспективных данных, оценивались исходы лечения у 7358 ранее не получавших АРТ детей 5-10 лет (медиана возраста 7,2 года); из них у 26% (1903) уровень CD4 был выше существующего критерия отбора для начала лечения (500 клеток/мм³). В этом анализе, по результатам 5-летнего наблюдения, ранняя АРТ сопровождалась небольшим, но значимым преимуществом по показателю смертности в сравнении с группой, где лечение начиналось лишь после падения уровня CD4 ниже 500 клеток/мм³. Анализ причинных моделей продемонстрировал также значительно более

выраженную реакцию роста среди детей, сразу же начавших АРТ (134).

Другие данные свидетельствуют о том, что раннее начало АРТ может способствовать смягчению неблагоприятного влияния ВИЧ-инфекции на рост и развитие нервной системы и половое созревание (135, 162-167).

Кроме того, ранее начало АРТ может способствовать восстановлению иммунитета. В ретроспективном когортном исследовании долгосрочных эффектов АРТ в отношении динамики количества клеток CD4 у детей, получающих АРТ на основании критерия начала (ВОЗ, 2010), дети с более выраженной иммуносупрессией на исходном уровне не восстанавливались в достаточной степени до нормальных значений (CD4% >25%) даже после 5-летней АРТ, тогда как у детей, начавших АРТ при более высоком уровне CD4, процентное содержание CD4 нормализовалось в течение года после начала АРТ (168). Как показывает нормализация уровня воспалительных маркеров, ранее начало АРТ также способствует ослаблению ВИЧ-индуцированной хронической активации иммунитета, что потенциально препятствует развитию хронической болезни легких и увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, клинические корреляты которых у детей пока не обнаружены (169).

Рекомендация, заключающаяся в немедленном начале АРТ, условна для ВИЧ-инфицированных детей от 1 до <10 лет в связи с недостаточным количеством доказательств, подтверждающих целесообразность начала АРТ независимо от клинических и иммунологических условий в этой популяции (134). Однако предполагается, что этот подход может обеспечить значимые преимущества при реализации программы, в особенности в условиях ограниченных возможностей иммунологического тестирования, высокой нагрузки ВИЧ-инфекции и низкого охвата детей АРТ.

Сравнение пользы и риска

Помимо клинических факторов, ранее начало АРТ, вероятно, способно расширить охват лечением пациентов этой возрастной группы. В ходе ускоренной оценки внедрения программы лечения всех детей моложе 15 лет в Уганде было отмечено увеличение числа детей, впервые начавших АРТ, на 74%, и увеличение охвата детей АРТ с 22% до 32%: в период с 2013 по 2014 г. (146). Не было отмечено снижения распространенности тестирования и охвата АРТ, а доля детей, получающих АРТ, в учреждениях здравоохранения низшего уровня увеличилась с 29% до 35%; это говорит о том, что критерии начала лечения могут быть выполнимы и при эффективно децентрализованной системе АРТ. Кроме того, период времени до отбора пациентов для начала АРТ существенно сократился, свидетельствуя о том, что упрощение критериев начала лечения позволяет быстрее начать терапию. Опыт внедрения программ показывает, что у детей, получающих АРТ, процент удерживания в системе наблюдения выше, чем у детей, зарегистрированных в системе, но не получающих АРТ (146). Показатель удержания в системе наблюдения в Уганде оказался сравнимым у детей, начавших АРТ в соответствии с критериями отбора или при количестве клеток CD4 выше 500 клеток/мм³, однако через шесть месяцев отмечалось уменьшение процента удержания, что подчеркивает необходимость обеспечения адекватного консультирования детей и их опекунов и поддержки, направленной на продолжение наблюдения (145).

Потенциальные риски раннего начала АРТ включают краткосрочные побочные эффекты, которые могут предрасполагать к субоптимальной приверженности АРТ и последующей неудаче лечения (170, 171), наряду с развитием лекарственной резистентности и необходимостью перехода на терапию второго и третьего ряда, возможности которых у детей до сих пор ограничены. По данным мультикогортного анализа, неудача лечения была отмечена в 10% случаев, при этом риск был тем выше, чем дольше дети получали АРТ и чем старше они были, когда начали АРТ (145).

Растущие требования к системе здравоохранения, дефицит лекарственных препаратов и последующее прекращение лечения также могут способствовать неэффективности лечения и развитию лекарственной резистентности ВИЧ. Долгосрочные побочные эффекты и хронические заболевания могут приводить к увеличению числа осложнений и влиять на качество жизни во взрослом возрасте. При сопоставлении, вероятно, потенциальные клинические и программные преимущества ранней АРТ будут превосходить возможные риски терапии.

Социальная справедливость и приемлемость

Распространение АРТ на каждого ВИЧ-инфицированного ребенка, как предполагается, увеличит степень равенства и будет благоприятно воспринято. В ходе совещаний с представителями общественности приемлемость раннего начала лечения детей, инфицированных ВИЧ, с точки зрения родителей, опекунов и медицинских работников основывалась на предполагаемых преимуществах для здоровья ребенка. Однако подчеркивается важнейшая роль психосоциальной поддержки родителей и опекунов, в особенности в связи с раскрытием ВИЧ-статуса ребенка, в облегчении начала лечения и поддержании приверженности терапии (172).

Осуществимость и использование ресурсов

Внедрение данной рекомендации, по-видимому, осуществимо, поскольку она обуславливает лишь относительно небольшую дополнительную нагрузку на современную систему здравоохранения (146). Поздняя постановка диагноза до сих пор встречается достаточно часто (150); по оценкам, 80% или более детей, у которых обнаружено инфицирование ВИЧ, уже соответствуют критериям начала АРТ, основывающимся на руководстве ВОЗ 2013 года. Однако увеличение количества детей, получающих АРТ, может обусловить рост требований к системам поставки и увеличение нагрузки на медицинских работников. Лабораторный мониторинг потребует активизировать с целью контроля эффективности лечения и выявления случаев неудачи терапии у детей. Опыт внедрения некоторых национальных программ показал, что лечение всех ВИЧ-инфицированных детей осуществимо, однако следует подчеркнуть важность надежных поставок сырья, адекватной подготовки медицинских работников и необходимость обеспечения постоянного поступления ресурсов (146).

Повышенные требования к фармацевтической продукции, человеческим ресурсам и инфраструктуре может требовать дополнительного финансирования. Анализ затрат, проведенный в Замбии, показал, что основным фактором роста затрат, по-видимому, будут АРВ-препараты, обуславливающий 81% общей стоимости лечения у детей 0-14 лет. Лабораторные материалы являлись вторым по значимости компонентом затрат, за которым следовали человеческие ресурсы и ко-тримоксазол (151).

Вопросы реализации рекомендаций

При распространении АРТ на всех детей, независимо от их клинического и иммунологического статуса, приоритет следует отдавать определенным группам детей. К ним относятся дети до 2 лет или дети с 3-4-й стадией заболевания по классификации ВОЗ, или процентным уровнем CD4 ниже 25%, или уровнем CD4 750 клеток/мм³ и ниже (у детей до 5 лет) и 350 клеток/мм³ и ниже (у детей старше 5 лет). Это связано с повышенным риском смерти и быстрого прогрессирования заболевания в этой группе детей.

Подходы к практическому внедрению рекомендации должны включать в себя использование возможностей проведения АРТ в условиях акушерских, неонатальных и педиатрических медицинских учреждений (173).

Распространение АРТ у детей потребует использования стратегии улучшения удержания детей в системе наблюдения и поддержки приверженности лечению. Тщательный клинический мониторинг остается важнейшим фактором оценки риска неудачи лечения, однако отсутствие лабораторного мониторинга не должно быть препятствием для начала АРТ (174).

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят установить, в какой степени раннее начало АРТ влияет на удержание в системе наблюдения, приверженность лечению и потенциальную лекарственную резистентность ВИЧ у детей. Оптимальная модель предоставления медицинских услуг необходима для обеспечения быстрого выявления ВИЧ-инфицированных младенцев и детей и начала АРТ, кроме того, должна быть разработана стратегия обеспечения комплексного лечения и наблюдения, направленная на снижение детской смертности в целом.

4.3.5 Сроки назначения АРТ у взрослых и детей с ТБ

Рекомендации

- АРТ следует начинать у всех живущих с ВИЧ пациентов с ТБ, независимо от количества клеток CD4 (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).^a **НОВОЕ**
- Лечение ТБ следует начинать первым, после чего как можно раньше, в течение первых 8 недель лечения, начинают АРТ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).^a
- ВИЧ-положительные пациенты с ТБ, имеющие глубокую иммуносупрессию (количество клеток CD4 менее 50 клеток/мм³), должны получить АРТ в течение первых двух недель от начала лечения ТБ.
- АРТ следует начинать у любого ребенка с активным заболеванием ТБ как можно раньше и в пределах 8 недель от начала противотуберкулезного лечения, независимо от числа клеток CD4 и клинической стадии заболевания (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

^a Качество доказательств этой рекомендации в 2015 году было изменено на «высокое».

Источник (дети): «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Раннее начало АРТ у пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ играет решающую роль в снижении тяжести заболевания и смертности. Начиная с 2010 года ВОЗ рекомендует начинать АРТ всем ВИЧ-инфицированным пациентам с ТБ независимо от количества клеток CD4 как можно раньше, в пределах первых 8 недель противотуберкулезного лечения. С того времени были опубликованы некоторые дополнительные результаты рандомизированных контролируемых исследований. В 2015 году был проведен систематический обзор, задачей которого стала повторная оценка оптимального времени начала АРТ у ВИЧ-инфицированных людей с активным ТБ в целях минимизации смертности, частоты СПИД-индикаторных событий, тяжелых нежелательных явлений, связанных с лечением, и частоты IRIS.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Анализ доказательств касался относительных преимуществ ранней АРТ, начинающейся в течение 2 недель («самое раннее начало») или 8 недель («раннее начало») от начала противотуберкулезной терапии в сравнении с АРТ, начинающейся после 8 недель («отсроченное начало»). Кроме того, сравнивали группы с ранним и самым ранним началом АРТ и группу с отсроченным началом АРТ (после 8 недель, но до завершения лечения ТБ). Особое внимание уделялось пациентам с глубокой иммуносупрессией (уровень CD4 менее 50 клеток/мм³).

Доказательства высокого качества, полученные в восьми исследованиях (175–182), показали, что в пределах страт CD4 ранняя АРТ (в течение 8 недель противотуберкулезного лечения) ассоциируется со снижением общей смертности в сравнении с АРТ, начатой после 8 недель лечения ТБ или после завершения лечения ТБ. В субанализе у пациентов с уровнем CD4 менее 50 клеток/мм³ снижение смертности было статистически значимым (175, 178, 183, 184). Доказательства высокого качества из четырех исследований продемонстрировали также снижение смертности, когда АРТ начинали в течение 2 недель после начала противотуберкулезной терапии, в сравнении с поздним началом АРТ в течение периода противотуберкулезного лечения, при любом количестве CD4 (175–177, 181). Аналогично, самая ранняя АРТ у пациентов с уровнем CD4 менее 50 клеток/мм³ ассоциировалась со

снижением смертности (175, 184). Кроме того, в одном исследовании обнаружено значимое снижение числа комбинированных исходов - СПИД-индикаторных заболеваний или смерти - в этой группе (185).

В целом в систематическом обзоре отмечена одинаковая частота нежелательных явлений 3-й или 4-й степени тяжести (кроме IRIS) у пациентов, начавших АРТ на ранних или очень ранних этапах противотуберкулезной терапии при любом количестве клеток CD4 в сравнении с отсроченной АРТ (186). Субанализ в группе пациентов с количеством CD4 50 клеток/мм³ и ниже привел к сходным данным при сравнении ранней АРТ и отсроченной АРТ, проводившейся в течение 24 недель от начала противо-ТБ лечения.

Эти данные продемонстрировали тенденцию к снижению частоты СПИД-индикаторных заболеваний во всех стратах CD4 при сравнении раннего и очень раннего начала АРТ с отсроченным началом АРТ на фоне противо-ТБ лечения. Субанализ в группе пациентов с количеством CD4 50 клеток/мм³ и ниже привел к сходным данным при сравнении ранней АРТ (175) и самой ранней АРТ и отсроченной АРТ, проводившейся в течение 24 недель от начала противо-ТБ лечения.

Однако в целом отмечалось статистически значимое увеличение частоты IRIS у пациентов, начавших АРТ в течение 8 недель от начала противо-ТБ лечения в сравнении с отсроченным началом АРТ во всех стратах CD4 и в субанализе пациентов с количеством CD4 менее 50 клеток/мм³. Отдельный субанализ был проведен с использованием доказательств высокого качества из пяти рандомизированных контролируемых исследований с целью оценки смертности, связанной с IRIS. Несмотря на то, что при ранней АРТ имело место статистически значимое увеличение связанной с IRIS смертности, число случаев смерти было небольшим (9/335) в сравнении с общим числом летальных исходов (177, 178, 180, 182, 187, 188).

В соответствии с этими данными, следует начинать АРТ всем ВИЧ-инфицированным пациентам с ТБ независимо от количества клеток CD4, учитывая общий положительный эффект ранней АРТ. Прямое сравнение эффекта начала АРТ в течение 2 недель в сравнении с началом после 2 недель, но в пределах 8 недель от начала лечения ТБ, невыполнимо. Тем не менее начало АРТ в пределах первых 2 недель имеет большое значение у пациентов с уровнем CD4 ниже 50 клеток/мм³, поскольку смертность в этой группе особенно высока. Невозможность измерить количество клеток CD4 не должна быть препятствием для раннего начала АРТ.

Данные рассматриваемых исследований первоначально включали взрослых людей и подростков и не разделялись по возрасту, поэтому невозможно было измерить эффект ранней АРТ среди детей с ВИЧ-ассоциированным ТБ. Однако данные одного обсервационного исследования, проведенного в Южно-Африканской Республике, продемонстрировали увеличение смертности и ухудшение показателей вирусологического ответа у детей с ВИЧ-ассоциированным ТБ, если АРТ начиналась более чем через 8 недель после начала лечения ТБ, в особенности у детей с тяжелой иммуносупрессией (189). Таким образом, в настоящем руководстве подтверждаются существующие строгие рекомендации, разработанные в 2010 году и основывающиеся на доказательствах низкого качества.

Необходимо соблюдать осторожность в случае ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ-менингитом, поскольку немедленное начало АРТ в значительной степени ассоциируется с более тяжелыми нежелательными явлениями, в сравнении с ситуацией, когда АРТ начинают через 2 месяца после начала лечения ТБ (190).

Осуществимость и использование ресурсов

Среди ВИЧ-положительных пациентов с ТБ, наблюдавшихся в мире в 2013 году, 70% начали АРТ во время лечения ТБ, что свидетельствует о выполнимости данного вмешательства в целом (191). Стандартные данные о времени начала АРТ в мировой практике не приводятся. Однако в некоторых странах эти данные собирали в ходе специальных опросов. Например, результаты опроса, проведенного в 22 случайно выбранных центрах АРТ в Индии, показали, что ранняя АРТ у пациентов с ТБ осуществима: 70% пациентов начали АРТ в пределах 30 дней, 88% - в пределах 2 месяцев от начала лечения ТБ (Rewari, ВОЗ, Индия, неопубликованные данные, июнь 2015 г.). При сравнении раннего и позднего начала АРТ у пациентов с ТБ не ожидается значимых изменений использования ресурсов,

поскольку предполагается, что все пациенты начнут АРТ в течение нескольких месяцев. Однако растущая частота IRIS, ассоциирующаяся с ранним началом АРТ, может требовать дополнительных ресурсов для диагностики и лечения этого осложнения.

Вопросы реализации рекомендаций

Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением, для того чтобы оценить возникновение побочных эффектов, связанных с комплексным лечением, и ТБ-ассоциированного IRIS, который часто развивается у пациентов с ТБ, начинающих АРТ, но, как правило, купируется спонтанно. Заинтересованные лица и поставщики услуг должны разработать механизмы, которые позволяют обеспечить ВИЧ-инфицированным пациентам лечение ТБ наряду с АРТ, что отражает комплексное и ориентированное на пациента лечение, предпочтительно в одном и том же учреждении (см. раздел 6.10.2 «Проведение АРТ на фоне лечения ТБ и лечение ТБ на фоне терапии ВИЧ-инфекции»).

Основные пробелы в научных исследованиях

Основные пробелы в научных исследованиях включают вопросы, касающиеся оптимального времени начала АРТ у детей, инфицированных ВИЧ, которые получают лечение по поводу ТБ, и у пациентов с резистентным к лекарственной терапии ТБ. Необходимы также исследования, в которых будет проведено сравнение эффекта начала АРТ в течение 2 недель и в период от 2 до 8 недель от начала терапии ТБ. Требуются также дополнительные исследования оптимального времени начала АРТ у взрослых и детей с туберкулезным менингитом.

4.3.6 Диагностика и лечение недавно развившейся ВИЧ-инфекции

Под недавно развившейся ВИЧ-инфекцией подразумевается период до 6 месяцев после заражения ВИЧ, в течение которого серологические тесты начинают выявлять специфические анти-ВИЧ антитела (сероконверсия), и уже обычно устанавливается равновесное состояние вирусной нагрузки (контрольная точка) и заполняются вирусные резервуары (192-194). На протяжении первых недель этой фазы у людей, недавно инфицированных ВИЧ, может (но не всегда) развиваться острый клинический синдром, ассоциирующийся с первичной быстрой вспышкой вирусемии и характеризующийся наличием некоторых самостоятельно купирующихся клинических признаков и симптомов, таких как лихорадка, миалгия, фарингит и сыпь, которые обычно проходят через 2-4 недели (195). На протяжении ранней стадии ВИЧ-инфекции начинается повреждение иммунной системы, и часто ни о чем не подозревающий инфицированный человек может становиться наиболее опасным для окружающих в инфекционном плане (196-198).

По мере роста доступности точных диагностических методов тестирования, более эффективных схем лечения и лучших знаний динамики передачи ВИЧ и вирусных резервуаров раннее установление диагноза свежей ВИЧ-инфекции рассматривается как возможность проведения лечебных и профилактических мероприятий, что может оказать серьезное влияние на общественное здоровье (17).

В клинических исследованиях показано, что начало АРТ на фоне свежей ВИЧ-инфекции может привести к сокращению размеров латентного вирусного резервуара и задержке вирусного рикошета после отмены АРТ (199-203). Таким образом, установление диагноза и лечение людей с очень ранней ВИЧ-инфекцией может играть потенциально решающую роль в излечении ВИЧ, поскольку у таких людей обычно имеются небольшие резервуары вируса, ослаблена вирусная репликация и невелико генетическое разнообразие вирусов, сохранена функция Т- и В-лимфоцитов и лучше потенциал иммунного восстановления. Кроме того, у них не наблюдается обширных воспалительных реакций и сопутствующих заболеваний, ассоциирующихся с хроническими инфекциями; наконец, они не получали ранее или лишь в ограниченных количествах получали АРВ (17). Проведено несколько клинических исследований, в которых рассматривался этот предмет (204-208).

Передача ВИЧ на фоне свежей инфекции может быть резко усилена (209, 210), поскольку вирусы, вызвавшие раннюю инфекцию, особенно контагиозны (211), а вирусная нагрузка у недавно инфицированных людей исключительно высока (212). Таким образом, диагностика и лечение людей с недавно приобретенной ВИЧ-инфекцией представляют собой потенциально значимое мероприятие общественного здравоохранения. Однако процент явлений передачи инфекции, обусловленных ранней инфекцией, крайне проблематично изучить и оценить в связи с трудностями установления диагноза. Значимость передачи ВИЧ на ранних стадиях инфицирования моделировалась в различных условиях и популяционных группах, при этом в исследованиях показаны совершенно различные результаты, свидетельствующие о том, что на этой стадии инфекции может происходить от 2% до 89% всех случаев передачи ВИЧ (209, 213–222). Столь широкий разброс результатов исследования может объясняться вариабельностью некоторых ключевых факторов, таких как длительность заболевания, поведение, использование барьерных методов, кластеризация и фаза эпидемии, что влияет на процент передач, которые могут иметь место на ранней стадии ВИЧ-инфекции в различных группах, но требуют лучшего понимания.

Выявление людей со свежей ВИЧ-инфекцией осложняется краткостью этой фазы, отсутствие специфических симптомов, ассоциирующихся с острой инфекцией, и первоначальным отсутствием анти-ВИЧ антител. В связи с тем, что традиционные и осуществляемые на местах диагностические тесты на ВИЧ не позволяют точно определить самую раннюю фазу инфицирования, диагноз свежей инфекции основывается на прямом выявлении вируса, что сложно, дорого и не везде доступно. Обнаружение лиц со свежей инфекцией либо в лонгитудинальной когорте лиц с высоким риском заражения вирусом, либо посредством поперечно-срезового скрининга, крайне проблематично, и в большинстве случаев возможности диагностики в этой фазе упускаются (223). Диагностика, перенаправление и лечение пациентов сопряжены также с существенными финансовыми, техническими и логистическими препятствиями (224, 225).

В свете имеющихся возможностей и трудностей ВОЗ пока не установила стратегию диагностики и не выработала какие-либо особые рекомендации по выявлению или лечению пациентов в течение этой фазы инфекции. Однако определена важная область поиска, которая поможет организовать процесс надзора, диагностики и лечения свежей ВИЧ-инфекции, в особенности в странах с низким и средним уровнем дохода. Крайне важны дальнейшие технические успехи и получение новых знаний о патогенезе ранних стадий ВИЧ-инфекции, что позволит более эффективно выявлять людей со свежей инфекцией в целях совершенствования результатов лечения ВИЧ и предотвращения передачи вируса.

4.4 С какой схемы начинать: АРТ первого ряда

Таблица 4.1. Схемы АРТ первого ряда для взрослых людей, беременных и кормящих грудью женщин, подростков и детей

| АРТ первого ряда | Предпочтительные схемы первого ряда | Альтернативные схемы первого ряда ^{a,b} |
|---|-------------------------------------|--|
| Взрослые пациенты | TDF + 3ТС (или FTC) + EFV | AZT + 3ТС + EFV (или NVP) TDF + 3ТС (или FTC) + DTG ^c TDF + 3ТС (или FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,e} TDF + 3ТС (или FTC) + NVP |
| Беременные или кормящие грудью женщины | TDF + 3ТС (или FTC) + EFV | AZT + 3ТС + EFV (или NVP) TDF + 3ТС (или FTC) + NVP |
| Подростки | TDF + 3ТС (или FTC) + EFV | AZT + 3ТС + EFV (или NVP) TDF (or ABC) + 3ТС (или FTC) + DTG ^{c,d} TDF (or ABC) + 3ТС (или FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,d,e} TDF (or ABC) + 3ТС (или FTC) + NVP |
| Дети от 3 лет до менее 10 лет | ABC + 3ТС + EFV | ABC + 3ТС + NVP AZT + 3ТС + EFV (или NVP) TDF + 3ТС (or FTC) + EFV (или NVP) |
| Дети до 3 лет | ABC (или AZT) + 3ТС + LPV/r | ABC (или AZT) + 3ТС + NVP |

^a У взрослых и подростков следует прекратить использование d4Т в качестве терапии первого ряда.

^b В особых обстоятельствах можно использовать ABC или усиленные ингибиторы протеазы (ATV/r, DRV/r, LPV/r)

^c Данные по безопасности и эффективности использования DTG и EFV400 у беременных женщин, людей с коинфекцией ВИЧ/ТБ и подростков до 12 лет пока не получены.

^d Условная рекомендация, среднее качество доказательств.

^e EFV в меньшей дозе (400 мг/сутки).

3ТС = ламивудин, ABC = абакавир, AZT = зидовудин, DRV = дарунавир, DTG – долутегравир, EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, LPV = лопинавир, NVP = невирапин, r = ритонавир, TDF = тенофовир.

4.4.1 АРТ первого ряда для взрослых пациентов

Рекомендации

- АРТ первого ряда для взрослых пациентов³ состоит из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) плюс нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитора интегразы (ИИ):
- TDF + 3TC (или FTC) + EFV в виде комбинации фиксированных доз рекомендуется использовать в качестве предпочтительного варианта начальной АРТ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Если комбинация TDF + 3TC (или FTC) + EFV противопоказана или недоступна, рекомендуется применять один из следующих альтернативных вариантов:
 - AZT + 3TC + EFV
 - AZT + 3TC + NVP
 - TDF + 3TC (или FTC) + NVP
(сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- **TDF + 3TC (или FTC) + DTG или TDF + 3TC (или FTC) + EFV 400 мг/сутки можно применять в качестве альтернативного варианта начальной АРТ (условная рекомендация, среднее качество доказательств).**
- Во всех странах следует прекратить использовать d4T в схемах первого ряда в связи с его общеизвестными метаболическими токсическими эффектами (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

НОВОЕ

³ К взрослым пациентам относятся беременные и кормящие грудью женщины (дополнительные инструкции см. во вставке 4.3).

3TC = ламивудин, AZT = зидовудин, d4T = ставудин, DTG - долутеграви, EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, NVP = невирапин, TDF = тенофовир.

Источник: «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Таблица 4.2. Схемы АРТ первого ряда для взрослых (дозы см. в приложении 11)

| | |
|--|---|
| Предпочтительная схема | TDF + 3ТС (или FTC) + EFV |
| Альтернативные схемы | AZT + 3ТС + EFV (или NVP) TDF + 3ТС (или FTC) + DTG ^a TDF + 3ТС (или FTC) + EFV ₄₀₀ ^b TDF + 3ТС (или FTC) + NVP |
| Особые обстоятельства^{c,d} | Схемы, содержащие ABC и усиленные ИП |

^a Данные по безопасности и эффективности DTG у беременных и кормящих грудью женщин и при коинфекции ТБ пока не получены.

^b Данные по безопасности и эффективности EFV в низкой дозе 400 мг в сутки у беременных и кормящих грудью женщин и при коинфекции ТБ пока не получены.

^c Особые обстоятельства могут включать ситуации, при которых предпочтительные или альтернативные схемы недоступны или непригодны из-за значимой токсичности, предполагаемых лекарственных взаимодействий, недостаточных поставок лекарственных препаратов и проблем управления поставками, или по иным причинам.

^d Использование ставудина (d4T) в качестве варианта терапии первого ряда следует прекратить.

3ТС = ламивудин, ABC = абакавир, AZT = зидовудин, DTG – долутегравир, EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, NVP = невирапин, ИП = ингибитор протеазы; TDF = тенофовир.

Общая информация

В рамках охраны общественного здоровья ВОЗ поддерживает такой подход к АРТ, который включает менее токсичные, более удобные и упрощенные схемы АРТ с ограниченным числом предпочтительных вариантов терапии первого ряда, которые могут использоваться в различных популяциях. Другие требования заключаются в том, что эти схемы должны быть фармакологически совместимы с рекомендованными вариантами терапии коинфекций и сопутствующих заболеваний, часто наблюдающихся у ВИЧ-инфицированных пациентов (226–232).

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) (9) в качестве предпочтительной схемы первого ряда для начала лечения у ранее не получавших АРВ взрослых людей было рекомендовано использование тенофовира (TDF) в комбинации с ламивудином (3ТС) (или эмтрицитабином [FTC]) и эфавирензом (EFV), предпочтительно в виде комбинации фиксированных доз (FDC). Этот подход имеет клинические, технические и программные преимущества в сравнении с другими схемами на основе ННИОТ и ИП (9, 233). В руководстве 2013 года подчеркивается также важность прекращения применения ставудина (d4T) в схемах первого ряда в связи с его хорошо известными долгосрочными митохондриальными токсическими эффектами (234–238).

В конце 2014 года почти 70% людей, получающих АРТ первого ряда, использовали эту предпочтительную комбинацию, однако всего 60% применяли ее в виде комбинации фиксированных доз. Повсеместное исключение d4T как предпочтительного варианта АРТ первого ряда носило существенный характер: этот препарат используют менее 5% ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ (239).

Обширные клинические и программные данные, отражающие примерно 15 миллионов пациенто-лет применения лечения, подтверждают целесообразность использования EFV в дозе 600 мг в сутки в различных популяциях в комбинации с TDF и 3ТС (или FTC) (240–242). Это обеспечивает уровень достоверности, который не наблюдался в случае использования доступных на сегодняшний день альтернативных вариантов, включая эффективность этой дозы у пациентов, получающих сопутствующее лечение ТБ на основе рифампицина, и эффективность данной схемы во время беременности. Однако в обсервационных исследованиях отмечается, что до половины пациентов, получающих EFV, могут отмечать побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС), такие как головокружение, нарушения сна, патологические сны и депрессия. Эти побочные эффекты могут в значительной степени накладываться на другие нейropsychические проявления ВИЧ-инфекции, что затрудняет установление истинной причины и частоты этих явлений у пациентов,

получающих EFV (243). Недавно проведенный анализ данных исследования обнаружил двукратное увеличение риска суицида в начале лечения с использованием EFV-содержащей схемы в сравнении со схемами без EFV (244). Однако явных доказательств в других исследованиях не наблюдалось (245–247).

Новые разработки АРВ-препаратов и лекарственных форм включают внедрение новых классов препаратов и исследования снижения доз некоторых ключевых АРВ-препаратов первого ряда, которые свидетельствуют о снижении риска токсичности и сходной или более высокой терапевтической эффективности в сравнении с используемыми в настоящее время стандартными вариантами лечения. Потенциально это может привести к расширению преимуществ и длительности использования анти-ВИЧ схем (248–254).

Обоснование и подтверждающие доказательства

TDF + 3TC (или FTC) + EFV в качестве предпочтительной схемы АРТ первого ряда

В систематическом обзоре, проведенном с целью установления предпочтительной схемы АРТ первого ряда для «Сводного руководства ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» 2013 года (9), обнаружены среднее качество доказательств, свидетельствующие о том, что комбинация TDF + 3TC (или FTC) + EFV реже ассоциируется с тяжелыми нежелательными явлениями и обеспечивает лучший вирусологический ответ и ответ на лечение в сравнении с другими схемами на основе ННИОТ или ингибитора протеазы (ИП), применяемыми один или два раза в день (255). Кроме того, схема TDF + 3TC (или FTC) + EFV дает возможность использовать единую тактику лечения у разных популяций: TDF + FTC или TDF + 3TC является предпочтительной базовой основой НИОТ для лиц с коинфекцией ВИЧ и ВГВ и может также использоваться у людей с коинфекцией ТБ и беременных женщин. EFV также является предпочтительным ННИОТ для лиц с ВИЧ и ТБ, учитывая фармакологическую совместимость с противотуберкулезными препаратами, и у лиц с коинфекцией ВИЧ и ВГВ в связи с меньшим риском токсичности в отношении печени. Опубликованный метаанализ и последующий анализ с исправлениями, касающийся сравнения применения EFV и других АРВ-препаратов в первом триместре беременности, не обнаружили повышенного риска врожденных дефектов, что подтверждает пригодность EFV для использования у беременных женщин (114, 256, 257).

В 2015 году был проведен систематический обзор сравнительной безопасности EFV-содержащих схем и их влияния на нежелательные явления со стороны ЦНС. В обзоре показано, что 90% пациентов продолжали лечение EFV-содержащими схемами (медиана наблюдения 78 недель). Несмотря на то, что относительный риск отмены вследствие нежелательных явлений был выше, чем при использовании других схем первого ряда, абсолютное различие было невелико (<5%). В этом сравнительном анализе не было обнаружено различий по частоте тяжелых нежелательных явлений (247).

Обнадеживающими являются также недавно полученные данные по безопасности TDF и EFV во время беременности, подтверждающие результаты исследований, рассмотренных при составлении «Сводного руководства по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (257, 258). Нет доказательств, свидетельствующих о значительном увеличении риска врожденных аномалий при применении TDF или EFV в сравнении с другими АРВ-препаратами (259, 260). Риск пороков нервной трубки, ассоциирующийся с применением EFV, остается небольшим и сравним с общепопуляционным в Соединенных Штатах Америки (259, 261). (Дополнительные данные, касающиеся токсичности TDF или EFV, приведены в разделе 4.6 «Мониторинг и замена АРВ-препаратов в связи с токсичностью»).

Доступность этой схемы в виде дженерика FDC и значительное снижение стоимости в течение нескольких последних лет также подтверждают ценность схемы TDF + 3TC (или FTC) + EFV как предпочтительного варианта для начала АРТ.

DTG и EFV 400 мг в сутки как новый альтернативный вариант терапии первого ряда

В 2015 году был проведен систематический обзор и сетевой метаанализ с целью оценки прямых и непрямых сравнительных доказательств эффективности и безопасности ингибиторов интегразы (ИИ) долутегравира

(DTG), ралтегравира (RAL) и элвитегравира/кобицистата (EVGC/COBI), а также EFV в низкой дозе (400 мг в сутки) у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией (262). В этот обзор включено семьдесят одно исследование с участием 34 032 пациентов, рандомизированных в 161 лечебную группу. Прямые сравнительные доказательства были получены в семи рандомизированных контролируемых исследованиях (263–269). Анализ обнаружил среднее качество доказательств, свидетельствующие о том, что два НИОТ + ИИ, как правило, служат более эффективной схемой лечения (обеспечивают более выраженную вирусологическую супрессию и восстановление клеток CD4 при меньшем риске досрочной отмены лечения), чем два НИОТ + EFV в стандартной дозе 600 мг в сутки у взрослых пациентов, ранее не получавших АРТ, и что DTG оказывает эффект, сравнимый с эффектом RAL, но более выраженный, чем эффект EVG с кобицистатом, по показателям вирусологической супрессии и частоты отмены лечения. При использовании DTG отмечалась статистически незначимая тенденция к более выраженной вирусологической супрессии в сравнении с EFV, применявшимся в низкой дозе 400 мг в сутки.

В том же систематическом обзоре обнаружены среднее качество доказательств, показывающие, что EFV в дозе 400 мг в сутки сравним с EFV 600 мг в сутки по показателям вирусологической супрессии, однако превосходит его с точки зрения скорости восстановления количества клеток CD4 и частоты отмены лечения в связи с нежелательными явлениями. Кроме того, все схемы лечения были сравнимы между собой в плане смертности или частоты СПИД-индикаторных заболеваний (низкое качество доказательств) и возникающих серьезных нежелательных явлений, за исключением невирапина (NVP) (среднее качество доказательств).

DTG обладает также другими клиническими и программными преимуществами в сравнении с EFV 600 мг, включая низкий потенциал лекарственных взаимодействий, сокращенную медиану времени до достижения вирусологической супрессии и более высокий барьер генетической резистентности в сравнении с EFV и другими АРВ-препаратами. Его длительный период полувыведения, низкая стоимость и низкая доза указывают на практическую выполнимость включения этого препарата в ФДС небольших размеров, применяемую один раз в день (270). In vitro и в клинических условиях DTG продемонстрировал активность в отношении инфекции ВИЧ-2, которая обладает естественной резистентностью к EFV (271, 272). EFV в дозе 400 мг в сутки (в сравнении со стандартной дозой EFV) также характеризуется меньшей токсичностью, меньшей стоимостью и меньшими размерами таблетки.

Безопасность и эффективность DTG и EFV в дозе 400 мг в сутки во время беременности и у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, применяющих рифампицин, не установлены. В фармакокинетических исследованиях показано, что лечение на основе рифампицина сопровождается кратковременным снижением уровня EFV в организме при приеме в стандартной дозе 600 мг в сутки в течение первых 2 недель, однако в нескольких фармакокинетических исследованиях отмечено, что после длительного лечения совместно с рифампицин-содержащими комбинациями стабильно происходило увеличение содержания EFV в сыворотке (273). Неясно, однако, будет ли аналогичный эффект лечения наблюдаться при использовании меньшей дозы EFV (400 мг в сутки). Кроме того, известно, что рифампицин существенно снижает концентрацию в плазме DTG, что может потребовать увеличения дозы с приемом препарата два раза в день. Число исследований, однако, крайне мало, а клинический опыт применения такой комбинации весьма ограничен, в особенности у пациентов с коинфекцией ТБ (274).

В двух недавно проведенных исследованиях отмечено, что беременность может приводить к снижению концентрации EFV в плазме (275, 276), однако недавний обзор шести исследований показал, что в третьем триместре беременности изменения фармакокинетики EFV при приеме в стандартной дозе 600 мг один раз в сутки незначительны (277). В этих исследованиях частота вертикальной передачи ВИЧ была небольшой. В настоящее время не существует опубликованных данных по безопасности или эффективности, касающихся лечения DTG во время беременности и грудного вскармливания. Помимо этого, кальций и железо, часто используемые в качестве добавок во время беременности, способны существенно снижать содержание препарата DTG в организме (278). Исследования фармакокинетики EFV в дозе 400 мг в сутки и DTG при беременности и при совместном применении с противотуберкулезными препаратами либо планируются, либо еще не окончены (279, 280).

Однокомпонентные лекарственные формы и FDC, содержащие эти препараты, предположительно появятся в 2017 и 2018 годах соответственно. Конкуренция с дженериками, ожидаемая в ближайшем будущем, предположительно должна привести к снижению цен на эти препараты (281, 282).

Клинические и потенциальные программные преимущества применения DTG и EFV в дозе 400 мг в сутки у большинства пациентов обосновывают включение этих препаратов в число новых альтернативных вариантов АРТ первого ряда. Необходимы, однако, дальнейшие исследования в целях установления их пригодности для использования во время беременности и в сочетании с одновременной противотуберкулезной терапией на основе рифампицина.

Другие альтернативные схемы АРТ первого ряда

По-видимому, DTG и EFV в дозе 400 мг в сутки в качестве самостоятельных препаратов и FDC вряд ли будут доступны в течение ближайших нескольких лет, поэтому в качестве альтернативных схем в руководстве 2013 года предлагаются схемы на основе зидовудина (AZT) и невирапина. Если схема TDF + ЗТС (или FTC) + EFV не может использоваться, в качестве альтернативных схем первого ряда у лиц, ранее не получавших АРТ, могут использоваться схемы, содержащие ННИОТ и применяемые один или два раза в день (AZT + ЗТС + EFV, AZT + ЗТС + NVP и TDF + ЗТС [или FTC] + NVP), однако они обладают потенциальными клиническими и программными недостатками в сравнении с предпочтительным вариантом и новым альтернативным режимом (DTG и EFV 400 мг в сутки). В особых обстоятельствах приемлемым потенциальным резервным вариантом являются ABC и усиленные ИП, однако они не рекомендуются в качестве предпочтительных альтернатив; их следует использовать лишь в тех случаях, когда другие варианты недоступны.

Сохраняются опасения относительно высокого риска тяжелых нежелательных явлений при применении NVP в сравнении с EFV и другими АРВ-препаратами, в особенности у пациентов, ранее не получавших АРТ и имеющих исходно высокие уровни клеток CD4 (283-286). В систематическом обзоре, проведенном при составлении «Сводного руководства по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013), показано, что у лиц, получающих NVP, вероятность досрочного прекращения лечения вследствие нежелательных явлений вдвое выше, чем при применении EFV (256). Анализ новых вариантов АРТ первого ряда, проведенный в 2015 году, подтвердил эти данные: среднее качество доказательств свидетельствуют о том, что все исследуемые режимы были сопоставимы в отношении частоты серьезных нежелательных явлений, за исключением NVP (262). В некоторых исследованиях отмечен повышенный риск тяжелых реакций со стороны печени и кожи при использовании NVP, в особенности у беременных женщин (287-290). Однако в других исследованиях, включая систематический обзор риска NVP-ассоциированной токсичности у беременных женщин, показано, что частота нежелательных явлений была повышена, но не превышала частоту в общей популяции взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов (291-294). Современные доказательства, таким образом, подтверждают повышенный риск нежелательных явлений, ассоциирующихся с применением NVP. NVP следует использовать с осторожностью в качестве альтернативного варианта у лиц с высоким исходным уровнем CD4, включая беременных женщин и женщин, которые могут оказаться беременными. Однако следует предпочесть использование других альтернативных препаратов, обладающих в целом лучшим профилем токсичности. Необходимо проведение дополнительных исследований по этому вопросу. (Дополнительная информация о токсичности NVP представлена в разделе 4.6.5 «Мониторинг токсичности других АРВ-препаратов у взрослых пациентов, подростков и детей»).

ВОЗ рекомендует прекратить использование схем лечения, включающих d4T (295). В ситуациях, когда схемы d4T до сих пор используются в начале АРТ, следует осуществить или ускорить реализацию планов по исключению d4T с заменой его на схемы первого ряда, содержащие TDF (296).

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку безопасности DTG и эффективности EFV в дозе 400 мг в сутки у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ и у беременных и кормящих грудью женщин. EFV характеризуется выраженной индивидуальной вариабельностью фармакокинетики, связанной с генетическими факторами, что может затруднить проведение точного анализа фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД). Существует необходимость проведения такого моделирования в африканской и неафриканской популяциях и у лиц без генотипа CYP2B6.

Вставка 4.3. АРТ у беременных и кормящих грудью женщин и стратегии ППМР

В данном руководстве приведены рекомендации по всеобщему лечению при любом количестве клеток CD4 и любой стадии заболевания, единые для всех популяций, включая беременных и кормящих грудью женщин. Предпочтительная схема первого ряда также согласована для всех взрослых людей и подростков, как беременных, так и остальных, однако имеются некоторые ключевые различия в плане альтернативных схем АРТ первого ряда. Несмотря на отсутствие данных, указывающих на то, что какой-либо из ИИ, включая DTG, обладает токсическим действием на плод, DTG не был в достаточной мере изучен у беременных женщин, чтобы его можно было рекомендовать в качестве альтернативы в этой популяции, если только предполагаемые преимущества не превосходят потенциальный риск. Кроме того, эффективность низких доз EFV при беременности не изучалась. В результате альтернативная схема АРТ первого ряда для беременных и кормящих грудью женщин включает только NVP, заменяющий EFV, и AZT вместо TDF. Для беременных женщин, получающих АРТ второго ряда, варианты такие же, как для небеременных взрослых людей: они включают усиленные ИП, такие как лопинавир/ритонавир (LPV/r) и атазанавир (ATV)/r, однако следует заметить, что субанализ группы женщин, получавших LPV/r в исследовании PROMISE (297), продемонстрировал взаимосвязь между использованием усиленных ИП и недоношенностью (см. раздел 4.6.6 «Особые аспекты мониторинга токсичности во время беременности и грудного вскармливания»).

Всеобщая АРТ является важным элементом ППМР, однако с целью достижения устранения новых случаев инфицирования среди детей программы ППМР должны включать в себя ряд мероприятий, включая профилактику ВИЧ-инфекции у ВИЧ-отрицательных женщин, возможность использования средств планирования семьи для предотвращения нежелательной беременности, распространение тестирования беременных женщин на ранних этапах антенатального наблюдения, поддержку приверженности ВИЧ-инфицированных женщин АРТ и непрерывное наблюдение за ними в течение беременности и грудного вскармливания, а также в течение всей жизни. В том случае, если женщина, живущая в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции, ВИЧ-отрицательна, тестирование следует повторить на более поздних сроках беременности и во время грудного вскармливания, для того чтобы установить наличие впервые приобретенной ВИЧ-инфекции.

Помимо АРТ, ВИЧ-инфицированным беременным женщинам следует предложить воспользоваться рекомендуемым набором мероприятий, связанных с наблюдением за течением беременности, и дополнительными мероприятиями, в частности, скринингом на ИППП (такие как гепатит В и сифилис), дополнительным питанием, консультированием по вопросам вскармливания ребенка и рекомендациями по планированию семьи. Рекомендуется тщательный мониторинг развития гипертонии, связанной с беременностью, и преэклампсии, в особенности у женщин, получавших АРТ до зачатия.

На протяжении беременности следует соблюдать ключевые принципы и правила безопасного материнства. В частности, рекомендуется побуждать женщину посещать антенатальную клинику и направить ее на родоразрешение с участием опытного персонала в специализированном учреждении. По возможности в родах следует избегать применения инструментальных методов; новорожденного следует отмыть от крови и ухаживать за ним, по возможности используя неинвазивные методы. Медицинские работники должны соблюдать единые меры предосторожности при любых родах, включая роды у женщин, инфицированных ВИЧ. Следует приложить особые усилия к тому, чтобы обеспечить процесс родоразрешения ВИЧ-инфицированных женщин без стигматизации и с обеспечением моральной поддержки.

Несмотря на то, что кесарево сечение защищает от заражения ВИЧ, особенно при отсутствии АРВ-препаратов или в случае высокой вирусной нагрузки, ВОЗ не рекомендует использовать этот метод в условиях с ограниченными ресурсами исключительно по причине наличия ВИЧ-инфекции, хотя кесарево сечение рекомендуется проводить по акушерским и иным медицинским показаниям.

Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных остается важным аспектом ППМР; в данном руководстве для матерей, начавших АРТ на поздних сроках беременности, предлагается использовать усиленные меры профилактики, предполагающие более длительную профилактику с использованием нескольких препаратов. (см. раздел 4.4.7 «Профилактика у грудных младенцев»).

Источник.

Комплекс мероприятий: планирование семьи, безопасный аборт, мать, новорожденный, здоровье ребенка. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/fch_10_06/en).

Сводное руководство по услугам ВИЧ-тестирования. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Беременность, деторождение, послеродовое наблюдение и уход за новорожденным: основное практическое руководство. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/924159084X/en).

Клинический тренинг IMAI/IMPAC по комплексным мероприятиям ППМР. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2007 (<http://www.who.int/hiv/topics/mtct/training/en>).

Комплект разработки варианта В/В+: обновленная версия, май 2015 года. Женева: Межведомственная рабочая группа по предотвращению и лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин, матерей и детей; 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/toolkit>).

Схема мониторинга и оценки антиретровирусной терапии беременных и кормящих грудью женщин, инфицированных ВИЧ, и их детей. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2015 (<http://www.who.int/hiv/mtct/iatt-me-framework/en>).

Рекомендации ВОЗ по постнатальному наблюдению за матерью и новорожденным. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en).

4.4.2 Комбинации фиксированных доз и схемы приема один раз в день

НОВОЕ

Рекомендация

Фиксированные комбинации доз и схемы однократного ежедневного приема предпочтительны для антиретровирусной терапии (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Общая информация

ВОЗ признает потенциальные преимущества FDC и схем однократного ежедневного приема АРТ начиная с 2003 года. FDC рекомендованы ВОЗ и в других областях медицины, в частности, при лечении ТБ и малярии, как средство повышения приверженности лечению, упрощения назначения и улучшения снабжения медикаментами, а также сокращения риска ошибок при назначении препаратов (298, 299). Доступны новые АРВ-препараты и лекарственные формы, которые поддерживают растущую доказательную базу, позволяя провести тщательную оценку клинического и программного влияния схем однократного ежедневного приема FDC.

Обоснование и подтверждающие доказательства

В двух систематических обзорах оценены преимущества FDC (233) и схем однократного ежедневного приема (300).

В первом обзоре рассмотрено 21 исследование и обнаружено, что у пациентов, получавших FDC, в сравнении с пациентами, получавшими отдельные таблетки, отмечалась тенденция к более высокому уровню приверженности лечению; это было отмечено как в рандомизированных исследованиях, так и в обсервационных когортах (233). Имела место также тенденция к более выраженной вирусологической супрессии у пациентов, получавших FDC в рандомизированных исследованиях и в обсервационных когортных исследованиях. Во всех исследованиях, где регистрировались показатели приверженности пациентов, FDC обнаруживали превосходство. Качество доказательств в целом было оценено как среднее для рандомизированных исследований и низкое для обсервационных исследований. Во втором обзоре, включившем 19 рандомизированных исследований, было обнаружено, что приверженность лечению в среднем была выше при использовании схем однократного ежедневного приема препаратов, чем при использовании двукратного ежедневного приема (300). Качество доказательств в целом было оценено как среднее в связи с риском систематической ошибки.

Административная группа по разработке руководства пришла к выводу, что рекомендация в пользу FDC и схемы однократного ежедневного приема должна быть сильной с точки зрения явного предпочтения пациентами, о чем свидетельствовало улучшение качества жизни (301–304), удовлетворенность пациентов (302, 304–306), предпочтение пациентами (302, 303, 307, 308) и простота использования схемы (309). Руководители программы и поставщики также признают преимущества этого метода лечения (310).

Вопросы реализации рекомендаций

Некоторые из предпочтительных схем, рекомендованных ВОЗ, в настоящее время не производятся в виде FDC, в особенности для маленьких детей, но производители заинтересованы в изучении потенциала создания сочетанных лекарственных форм. Пациентам может потребоваться перейти на отдельные таблетки в случае необходимости замены лекарственных препаратов в связи с непереносимостью, наличием противопоказаний или развитием резистентности; в таких случаях для контроля этой ситуации может потребоваться дополнительное консультирование в плане приверженности и наблюдение за пациентом. Наконец, в некоторых странах схемы FDC являются более дорогостоящими, чем соответствующие схемы, состоящие из отдельных таблеток, поэтому финансирующие организации и поставщики должны сопоставить затраты и преимущества.

4.4.3 АРТ первого ряда для подростков

Рекомендации

АРТ первого ряда для подростков должна состоять из двух НИОТ плюс ННИОТ или ИИ:

- TDF + 3TC (или FTC) + EFV в виде комбинации фиксированных доз рекомендуется как предпочтительный вариант начальной АРТ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств);
- **TDF + 3TC (или FTC) + DTG или TDF + 3TC (или FTC) + EFV400^a можно использовать в качестве альтернативных вариантов начала АРТ (условная рекомендация, низкое качество доказательств). НОВОЕ**

НОВОЕ

Если предпочтительные схемы противопоказаны или недоступны, рекомендуется один из следующих альтернативных вариантов лечения (сильная рекомендация, среднее качество доказательств):

ABC + 3TC + EFV

ABC + 3TC + NVP

AZT + 3TC + EFV

AZT + 3TC + NVP

TDF + 3TC (или FTC) + NVP

^a EFV в меньшей дозе (400 мг/сутки).

Таблица 4.3. Обзор схем АРТ первого ряда для подростков

| | |
|--------------------------------------|--|
| Предпочтительные схемы ^a | TDF + 3TC (или FTC) + EFV |
| Альтернативные схемы | TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) + DTG TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) + EFV ₄₀₀ ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (или FTC) + NVP |
| Особые обстоятельства ^{b,c} | Схемы, содержащие усиленные ИП |

^a На сегодняшний день опыт применения низких дозы EFV и DTG у подростков ограничен. В то время как в отношении использования EFV в дозе 400 мг в сутки не существует возрастных или весовых ограничений (начинать прием можно с массы тела 20 кг) (приложение 11с), применение DTG одобрено только у подростков старше 12 лет и при массе тела более 40 кг (311). Кроме того, до сих пор не получены данные по безопасности и фармакокинетики при сопутствующей инфекции и ТБ при беременности.

^b Особые обстоятельства могут включать ситуации, при которых предпочтительные или альтернативные схемы недоступны или непригодны из-за значимой токсичности, предполагаемых лекарственных взаимодействий, недостаточных поставок лекарственных препаратов и проблему управления поставками, или по иным причинам.

^c Использование d4T в качестве варианта терапии первого ряда следует прекратить.

3TC = ламивудин, ABC = абакавир, AZT = зидовудин, DTG = долутегравир, EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, NVP = невирапин, ИП = ингибитор протеазы; TDF = тенофовир.

Общая информация

Установление наиболее подходящего режима лечения для подростков имеет первоочередное значение в свете подтвержденного риска низкой приверженности лечению у подростков некоторых популяций в сравнении со взрослыми (143, 144), что подвергает их высокому риску неудачи лечения и развития лекарственной резистентности (145).

Профиль токсичности рекомендуемых в настоящее время схем первого ряда для взрослых, в частности, влияние EFV в стандартной дозировке на ЦНС, представляют потенциальную проблему в связи со значимостью эффектов в отношении ЦНС для качества жизни и уровня приверженности. В этом контексте для данной возрастной группы были предложены более приемлемые и «снисходительные» схемы лечения, однако практическое их внедрение на фоне сохранения единых схем остается проблематичным.

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) подросткам рекомендуется начинать лечение с EFV-содержащей схемы в комбинации с TDF + FTC или 3TC с целью снижения нагрузки таблетками и достижения согласованности со схемами лечения и лекарственными формами, используемыми у взрослых. Новые рекомендации 2015 года основываются на тщательном учете рисков и преимуществ, ценностей и предпочтений ВИЧ-инфицированных подростков и программном преимуществе полной согласованности с рекомендациями касательно АРТ первого ряда для взрослых.

Обоснование и подтверждающие доказательства

В двух систематических обзорах (312, 313) была проведена оценка альтернативных схем первого ряда у подростков, однако было обнаружено всего одно рандомизированное контролируемое исследование схемы первого ряда на основе ННИОТ в сравнении со схемой на основе ИП. Рандомизированное контролируемое исследование PENPACT 1 (314) было проведено в странах с высоким и средним уровнем дохода (Европа, США, Бразилия, Аргентина, Багамы и Пуэрто-Рико) с участием подростков. Через 4 года после начала АРТ не было обнаружено значимых различий между группами по показателям эффективности или токсичности, результаты не различались в зависимости от возраста. Однако общий уровень качества доказательств низок в связи с серьезной непоследовательностью данных, поскольку подростки были представлены в исследуемой популяции недостаточно (медиана возраста составляла 6,5 лет), и многие из них начинали со схем, содержащих NVP или нелфинавир вместо рекомендуемой в настоящее время схемы первого ряда. В целом потенциальное использование схем лечения на основе ИП в качестве терапии первого ряда возможно, однако, вероятно, сделает программу лечения более сложной за счет дальнейшей диверсификации используемых препаратов между возрастными группами.

В свете этого факта и недостаточности доказательств, имеется возможность экстраполировать данные, полученные у взрослых, и рекомендовать полное приведение схем первого ряда у подростков в соответствие со схемами, применяемыми у взрослых. Таким образом, в качестве предпочтительных альтернативных режимов рекомендуется использовать схемы на основе DTG и низких доз EFV, если они доступны и возраст пациентов позволяет их применять. Эти варианты представляют особенно подходящими для подростков в свете потенциальной возможности уменьшения выраженности побочных эффектов и снижения риска селекции лекарственной резистентности (269). DTG, который в настоящее время одобрен к применению у подростков 12 лет и старше и с массой тела 40 кг и выше (315), характеризуется весьма благоприятным генетическим барьером для развития резистентности, что ведет к снижению риска селекции резистентных мутаций даже в случае низкой приверженности (316). Однако, учитывая отсутствие специфических сравнительных данных, полученных в исследованиях, сохраняется некоторая неопределенность в отношении использования данных схем у подростков.

Клинические аспекты

В целом выбор схемы лечения для подростков следует основывать на следующих факторах:

- необходимость применения мощных и допускающих определенные отступления схем первого ряда с минимальной токсичностью;

- удобство схемы однократного ежедневного приема и при возможности использование FDC;
- использование нетимидиновых аналогов (ABC или TDF) в схемах первого ряда с целью достижения максимального ответа на AZT при ART второго ряда; и
- желательность приведения рекомендуемых схем лечения для подростков в соответствие со схемами для взрослых.

Особым аспектом для врачей и других медицинских работников является вопрос о том, возможно ли и каким образом возможно внесение изменений в схему лечения у подростков в клинически стабильном состоянии, начавших лечение еще в детстве. По мере того как дети становятся старше, у них появляется больше вариантов лечения, обладающих преимуществами в сравнении с современными схемами первого ряда, например, FDC, препараты с улучшенным профилем токсичности и более удобными дозировками. Модификация схем ART у находящихся в клинически стабильном состоянии подростков может способствовать упрощению управления лечением и согласованности используемых схем. Выбор между полным изменением схемы лечения и заменой отдельных препаратов следует делать в контексте

Таблица 4.4. Аспекты, касающиеся упрощения и гармонизации ART для подростков, при отсутствии неудач лечения в анамнезе по любой схеме^a

| Схема, содержащая: | Инструкции | Индивидуальные преимущества | Программные преимущества |
|--------------------|---|---|---|
| d4T | Переключение с d4T на соответствующий по возрасту НИОТ в соответствии со схемой, рекомендованной в рамках национальной программы | Снижение риска токсических эффектов, связанных с d4T Может способствовать улучшению приверженности в результате приема однократно ежедневно (при выборе ABC или TDF) | Приведение в соответствие со схемой для взрослых |
| LPV/r | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены LPV/r на EFV600 ^b , EFV400 ^c или DTG | Может способствовать улучшению приверженности в результате однократного ежедневного приема Снижение риска метаболических нарушений | Приведение в соответствие со схемами для взрослых Резервирование ИП для ART второго ряда |
| AZT | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены на TDF | Может способствовать улучшению приверженности в результате однократного ежедневного приема (при лечении EFV или DTG) Возможно снижение риска обострения анемии | Приведение в соответствие со схемами для взрослых |
| ABC | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены на TDF, в особенности у подростков с массой тела более 35 кг | Могут использоваться комбинации фиксированных доз (если одновременно применяется EFV) | Приведение в соответствие со схемами для взрослых |
| NVP | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены на EFV600 ^b , EFV400 ^c , EFV400 ^c или DTG | Может способствовать улучшению приверженности в результате однократного ежедневного приема (при комбинации с TDF) | Приведение в соответствие со схемами для взрослых |

^a Устанавливается в соответствии с критериями неудачи лечения, принятыми на национальном уровне, предпочтительно на основе тестирования вирусной нагрузки, если это выполнимо и доступно.

^b EFV в стандартной дозе (600 мг/сутки).

^c EFV в меньшей дозе (400 мг/сутки).

ABC = абакавир, AZT = зидовудин, DTG – долутегравир, EFV = эфавиренз, LPV = лопинавир, NVP = невирапин, r = ритонавир, ИП = ингибитор протеазы; TDF = тенофовир

приведения в соответствие со схемами лечения для взрослых людей и возможностью однократного ежедневного приема наилучших доступных лекарственных форм. В таблице 4.4 представлены значимые аспекты упрощения и гармонизации АРТ для подростков при отсутствии неудач лечения в анамнезе.

Основные пробелы в научных исследованиях

Долгосрочная эффективность и безопасность TDF и EFV или DTG у подростков и рекомендуемые схемы лечения требуют дальнейшего изучения. Необходимы дополнительные данные относительно профиля токсичности TDF у подростков в связи с костной тканью, ростом и функцией почек, в особенности в контексте недостаточности питания и задержки роста и развития (в частности, в пубертате). Аналогично, в целях обеспечения безопасного согласования со схемами лечения для взрослых изучения требуются нежелательные явления, ассоциирующиеся с применением EFV в подростковом возрасте, в частности, эффекты со стороны ЦНС. Системы контроля токсических эффектов, внедряемые в практику параллельно с распространением АРТ, в особенности при использовании новых методов, таких как DTG и низкие дозы EFV, могут дать информацию для лучшего понимания частоты и клинической значимости токсических эффектов. Кроме того, приоритетное внимание следует уделять исследованиям, связанным с разработкой длительно действующих лекарственных форм существующих и новых соединений, которые могли бы стать особенно ценными в этой популяции.

4.4.4 АРТ первого ряда для детей в возрасте от 3 до 10 лет

Рекомендации

У детей в возрасте от 3 до <10 лет базовая комбинация НИОТ должна быть одной из перечисленных ниже (в порядке предпочтительности) (условная рекомендация, среднее качество доказательств^a):

- ABC + 3TC
- AZT или TDF + 3TC (или FTC).

У детей 3 лет и старше предпочтительным НИОТ для терапии первого ряда является EFV, а предпочтительной альтернативой является NVP (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

^a Сила доказательства пересмотрена в 2015 г.

Таблица 4.5. Обзор рекомендованных схем АРТ первого ряда для детей в возрасте от 3 до 10 лет

| | |
|-------------------------------|---|
| Предпочтительная схема | ABC + 3TC + EFV |
| Альтернативные схемы | ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (или FTC) + EFV TDF + 3TC (или FTC) + NVP |

3TC = ламивудин, ABC = абакавир, AZT = зидовудин, EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, NVP = неврирапин, TDF = тенофовир

Общая информация

Несмотря на растущую доступность РМД м распространение несколько FDC, предназначенных для детей, охват детей АРТ до сих пор значительно отстает от охвата взрослых пациентов (317). Рекомендации по лечению для детей следует внедрять на всех уровнях системы здравоохранения, включая уровень неспециализированной медицинской помощи, а также во всех службах проведения АРТ, а не только у специалистов-педиатров.

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) у детей 3 лет и старше рекомендуется начинать лечение с EFV-содержащей схемы в комбинации с базовой комбинацией НИОТ. Несмотря на отсутствие прямых сравнений, рекомендуемыми базовыми комбинациями НИОТ в порядке уменьшения предпочтительности являются ABC + 3TC, а затем AZT или TDF + 3TC (или FTC). Несмотря на то, что после 2013 года появились более эффективные и хорошо переносимые препараты для взрослых и подростков, например, DTG, единственным широко принятым вариантом лечения, обеспечивающим согласованность схем во всех возрастных группах, является EFV. В то же время появляются новые доказательства, которые лежат в основе выбора базовой комбинации НИОТ (318) и послужили толчком для пересмотра рекомендаций в 2015 году.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Был проведен систематический обзор для оценки эффективности и безопасности ABC-содержащих схем лечения в сравнении со схемами, содержащими AZT или TDF. Обнаружено всего одно рандомизированное контролируемое исследование, в котором проводилось сравнение различных базовых схем НИОТ в комбинации с НИОТ в крупной когорте африканских детей. В этом исследовании (318) показано, что ABC и AZT сравнимы по своим клиническим характеристикам, особенностям иммунологического и вирусологического ответа, безопасности и переносимости. Однако выбор НИОТ первого ряда влияет на возможности АРТ второго ряда; неэффективность AZT приводит к накоплению мутаций резистентности к тимидиновым аналогам, что сопровождается снижением чувствительности к ABC или TDF, используемым в последующих схемах (если присутствует две или более мутации резистентности к аналогам тимидина). По этим причинам схема ABC+3TC должна оставаться предпочтительным вариантом базовой схемы НИОТ первого ряда у детей данной возрастной группы.

В систематическом обзоре не выявлено ни одного исследования, в котором проводилось бы прямое сравнение TDF с AZT или ABC. В 2011 году Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA) одобрили использование TDF у детей старше 2 лет (319, 320), что дает возможность предложить одну и ту же схему лечения как взрослым, так и детям. Согласование лечебных рекомендаций со схемами для взрослых может способствовать улучшению доступа детей к АРТ. Другими преимуществами TDF являются возможность сочетания его с 3TC и EFV, что позволит создать мощную схему однократного

ежедневного приема для детей (321, 322). Кроме того, тот факт, что резистентность ВИЧ к TDF, в частности, мутация K65R, способна усилить противовирусный эффект AZT в последующих схемах, может обусловить выбор TDF в качестве оптимального препарата для терапии первого ряда (323-325). Однако опыт применения TDF у маленьких детей ограничен, и, хотя TDF ассоциируется со снижением минеральной плотности костей (326), динамика, устойчивость и долговременный эффект (будущие паттерны роста и риск переломов) этих изменений недостаточно четко установлены.

В систематическом анализе токсичности TDF (327) показано снижение функциональных параметров почек с течением времени (клиренс креатинина, гипофосфатемия, расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ]) и снижение минеральной плотности костей через 24 недели; это говорит о том, что токсические эффекты TDF у детей и подростков аналогичны эффектам, наблюдаемым у взрослых (328, 329). Данные, однако, пока недостаточны, и токсичность в отношении почек и костей у растущих детей и подростков остается серьезной проблемой. Кроме того, лекарственные формы TDF для маленьких детей не всегда доступны; в настоящее время TDF-содержащие FDC для применения в педиатрической практике отсутствуют. ABC по многим положительным характеристикам сходен с TDF (прием один раз в день и благоприятный профиль резистентности), однако, в отличие от TDF, ABC лучше изучен у детей и в целом хорошо переносится, не создавая риска токсических эффектов для костей и почек. Кроме того, ABC существует в педиатрических лекарственных формах FDC, однако характеризуется значительно более высокой стоимостью, чем другие НИОТ. Кроме того, у лиц, несущих аллель HLA-B*5701, он может вызвать потенциально летальную реакцию гиперчувствительности. Гиперчувствительность может наблюдаться у 3-4% детей европейской и азиатской расы, однако крайне редко встречается у африканских детей (330). В систематическом обзоре показано, что ABC не вызывает увеличения риска токсичности или досрочной отмены лечения и может безопасно использоваться в схемах АРТ первого или второго ряда у детей и подростков (331).

Анализ доказательств, проведенный в 2013 году, показал, что EFV обладает лучшим краткосрочным профилем токсичности и ассоциируется с лучшим вирусологическим ответом, нежели NVP (332, 333). Тем не менее в настоящее время большинство детей получают лечение схемами, содержащими NVP, что связано с доступностью FDC, тогда как у взрослых EFV все чаще используется в качестве предпочтительного НИОТ. У детей, находящихся под постоянным наблюдением и в стабильном состоянии на фоне применения NVP-содержащих схем, нет необходимости заменять NVP на EFV, однако EFV может стать лучшим выбором для детей, начинающих АРТ с использованием комбинации препаратов для однократного ежедневного приема.

Клинические аспекты расширения масштабов АРТ у детей

В целом выбор схемы лечения в этой возрастной группе следует основывать на следующих факторах:

- важность использования мощных схем первого ряда;
- удобство схемы однократного ежедневного приема и при возможности использование FDC;
- использование нетимидиновых аналогов (ABC или TDF) в схемах первого ряда с целью достижения максимального ответа на AZT при АРТ второго ряда; и
- для старших детей рекомендации по лечению следует согласовывать с рекомендациями для подростков и взрослых людей.

Важным аспектом, требующим рассмотрения врачами и другими медицинскими работниками, является вопрос о том, следует ли и каким образом вносить изменения в схему лечения у детей, находящихся в клинически стабильном состоянии. По мере того как дети становятся старше, могут появляться новые FDC, имеющие преимущество перед используемыми схемами первого ряда, в частности, с улучшенным профилем токсичности или более удобным видом дозирования. Модификация схем АРТ у находящихся в клинически стабильном состоянии людей может способствовать упрощению управления лечением и согласованности используемых схем АРТ. Значимые вопросы представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Аспекты, касающиеся упрощения и гармонизации АРТ для детей при отсутствии неудач лечения в анамнезе по любой схеме^a

| Схема, содержащая: | Инструкции | Индивидуальные преимущества | Программные преимущества |
|--------------------|---|---|--|
| d4T | Переключение с d4T на соответствующий по возрасту НИОТ в соответствии со схемой, рекомендованной в рамках национальной программы | Снижение риска токсических эффектов, связанных с d4T Может способствовать улучшению приверженности в результате приема однократно ежедневно (при выборе ABC или TDF) | Приведение в соответствие со схемами для взрослых |
| LPV/r | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены LPV/r на NVP или EFV, если на фоне LPV/r отмечается стойкий вирусологический ответ | Возможно улучшение приверженности в результате лучших вкусовых качеств и использования комбинаций фиксированных доз в виде более удобных для приема лекарственных форм (таблетки с риской для однократного ежедневного приема) Снижение риска метаболических нарушений | Приведение в соответствие со схемами для взрослых Резервирование ИП для АРТ второго ряда Отсутствие холодовой цеи Снижение стоимости препаратов |
| AZT | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены на ABC или TDF | Может способствовать улучшению приверженности в результате однократного ежедневного приема (при лечении EFV) Возможно снижение риска обострения анемии | Согласуется со схемами для взрослых |
| ABC | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены на TDF, в особенности у подростков с массой тела более 35 кг | Могут использоваться комбинации фиксированных доз (если одновременно применяется EFV) | Согласуется со схемами для взрослых |
| NVP | Изменения не требуются, но можно рассмотреть целесообразность замены на EFV, особенно начиная с 3-летнего возраста и далее | Может способствовать улучшению приверженности в результате однократного ежедневного приема (при комбинации с ABC или TDF) | Согласуется со схемами для взрослых |

^a Устанавливается в соответствии с критериями неудачи лечения, принятыми на национальном уровне, предпочтительно на основе тестирования вирусной нагрузки, если это выполнимо и доступно.

ABC = абакавир, AZT = зидовудин, АРТ = антиретровирусная терапия, d4T = ставудин, EFV = эфавиренз, LPV/r = лопинавир/ритонавир, НИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, NVP = невирапин, ИП = ингибитор протеазы; TDF = тенофовир

Основные пробелы в научных исследованиях

Долгосрочная эффективность и безопасность TDF, ABC и EFV и рекомендуемых комбинаций требуют дальнейшего изучения. Необходимы дополнительные данные относительно профиля токсичности TDF у детей в связи с костной тканью, ростом и функцией почек, в особенности в контексте недостаточности питания и задержки роста. Аналогично, в целях обеспечения безопасного согласования со схемами лечения для взрослых требуют изучения нежелательные явления, ассоциирующиеся с применением EFV, в частности, в подростковом возрасте, такие как эффекты со стороны ЦНС. Системы надзора за токсическими явлениями, внедряемые в практику наряду с АРТ в сигнальных учреждениях, могут предоставить информацию для лучшего понимания частоты и клинической значимости этих токсических эффектов. Кроме того, решающее значение в этой популяции имеют фармакокинетические исследования, позволяющие получить сведения, необходимые для разработки лучших FDC и введения в эксплуатацию новых, более мощных и менее токсичных соединений, таких как ИИ и тенофовира алафенамида fumarate (TAF).

4.4.5 АРТ первого ряда для детей в возрасте менее 3 лет

Рекомендации

У детей в возрасте до 3 лет базовая комбинация НИОТ должна включать АВС или AZT + ЗТС (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).^a

При АРТ первого ряда у всех ВИЧ-инфицированных детей до 3 лет (36 месяцев) следует использовать схему на основе LPV/r, независимо от применения ННИОТ. Если применение LPV/r невозможно, лечение следует начать со схемы на основе NVP (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Если можно следить за вирусной нагрузкой, у детей 3-летнего возраста можно рассмотреть вариант замены LPV/r на EFV после достижения стойкой вирусологической супрессии (условная рекомендация, среднее качество доказательств)^a

У ВИЧ-инфицированных младенцев и детей до 3 лет в качестве варианта лечения для детей, у которых на фоне лечения, включающего NVP или LPV/r, развивается ТБ, рекомендуется использовать схему АВС + ЗТС + AZT. После того как терапия ТБ завершена, эту схему следует прекратить, и возобновить начальную схему лечения (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

^a Пересмотрена в 2015 году.

Источник: «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Оптимизация АРТ первого ряда у детей до 3 лет играет критическую роль в достижении эффективного и быстрого контроля вирусной репликации в контексте высокой вирусной нагрузки и быстрого роста ребенка. К факторам, которые могут привести к поиску альтернативных вариантов лечения, в сравнении с теми, которые используются у взрослых, относятся ограниченная доступность лекарственных препаратов в приемлемых лекарственных формах, долгосрочная токсичность АРВ-препаратов, проблемы с приверженностью и возможность исходного существования резистентности вируса в связи с применением АРВ-препаратов в рамках ППМР (337).

Основываясь на доказательствах, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, которые продемонстрировали превосходство схем на основе LPV/r перед NPV-содержащими схемами при лечении маленьких детей (338-340), «Сводное руководство ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» от 2013 года (9) рекомендует использование схемы на основе LPV/r у детей до 36 месяцев, если это практически возможно, независимо от экспозиции ННИОТ. Учитывая отсутствие достоверных доказательных данных, относящихся к сравнению различных базовых схем НИОТ, АВС и AZT в комбинации с ЗТС также рекомендуются в качестве предпочтительной базовой схемы НИОТ для детей до 3 лет.

В целях преодоления проблем использования схем на основе LPV/r и обеспечения мощных альтернативных вариантов лечения в условиях, когда использование LPV/r невозможно или проблематично в связи с высокой распространенностью ТБ, были также рекомендованы альтернативные стратегии. Эти стратегии подразумевают замену LPV/r на ННИОТ (EFV, если ребенок

Таблица 4.7. Обзор схем АРТ первого ряда для детей в возрасте до 3 лет

| | |
|--|---|
| Предпочтительные схемы | ABC ^c или AZT + 3TC + LPV/r ^b |
| Альтернативные схемы^c | ABC ^c или AZT + 3TC + NVP |
| Особые обстоятельства^d | ABC ^c или AZT + 3TC + RAL ^e |

^a В соответствии с общим принципом использования нетимидиновых аналогов в схемах первого ряда и тимидиновых аналогов в схемах второго ряда, ABC следует по возможности рассматривать как предпочтительный НИОТ. Следует тщательно учитывать доступность и стоимость препаратов.

^b В соответствии с рекомендацией FDA США, следует избегать использования перорального раствора LPV/r у недоношенных детей (родившихся за 1 месяц и более до ожидаемого срока родов) до достижения 14-дневного возраста после ожидаемой даты рождения или у доношенных детей до 14-дневного возраста (335). Дозировки у детей до 6 недель следует рассчитывать исходя из площади поверхности тела (приложение 11с). Ограничения относятся также к таблеткам LPV/r, у которых проблемы с введением распространяются на младенцев до 3-месячного возраста. Дополнительная информация в отношении оптимального способа введения этой лекарственной формы будет приведены после поступления новых данных (335).

^c Проблемы могут возникнуть, если лечение начинается в первые две недели жизни после установления диагноза во время или вскоре после родов, в особенности в случае недоношенности или низкой массы тела при рождении. В таких ситуациях следует начинать со схемы на основе NVP, включающей AZT и 3TC, и при первой же возможности следует заменить NVP на LPV/r, предпочтительно через две недели, когда появится возможность введения сиропа LPV/r (приложение 11с). В тех ситуациях, когда сироп LPV/r недоступен и единственной лекарственной формой являются таблетки LPV/r, следует продолжить прием NVP до 3-месячного возраста на фоне внимательного клинического мониторинга у тех детей, которые расцениваются как относящиеся к группе высокого риска резистентности к ННИОТ (пролонгированная постнатальная профилактика на основе NVP или доказанная неэффективность ННИОТ у матери).

^d Особые обстоятельства могут включать ситуации, при которых предпочтительные или альтернативные схемы недоступны или непригодны из-за значимой токсичности, предполагаемых лекарственных взаимодействий, недостаточных поставок лекарственных препаратов и проблем управления поставками, или по иным причинам.

^e RAL одобрен для использования у младенцев и детей начиная с 4-недельного возраста, однако имеющиеся данные слишком ограничены для того, чтобы можно было основывать на них использование ралтегравира (RAL) в качестве препарата первого ряда у младенцев и маленьких детей (336). Использование ИИ можно рассматривать в случае их доступности, если имеет место плохая переносимость или проблемы с введением LPV/r, в особенности в ситуациях, когда в результате быстрого распространения лечения матерей у младенцев и детей имеется очень высокий риск носительства вируса, обладающего резистентностью к ННИОТ. Однако при использовании RAL следует принимать во внимание проблемы, связанные с приемом существующей лекарственной формы (гранулы), несмотря на то, что он пригоден для использования у детей 4 недель и старше, поскольку перед введением требуется растворение гранул в воде. Хотя эмульсия жевательных таблеток RAL рассматривается как потенциальная альтернатива гранулам, по мере поступления новых данных будет предоставляться дополнительная информация относительно допустимости такого подхода.

3TC = ламивудин, ABC = абакавир, AZT = зидовудин, LPV = лопинавир, RAL = ралтегравир.

достиг возраста 3 лет и более) после достижения вирусологической супрессии или использование трехкомпонентной схемы НИОТ для детей, у которых на фоне применения схемы АРТ, содержащей NVP или LPV/r, развился туберкулез.

Начиная с 2013 года появляются новые доказательства, которые легли в основу выбора базовой комбинации НИОТ (318), а также безопасности и эффективности тактики замены LPV/r на ННИОТ после достижения вирусологической супрессии (341, 342). Эти данные стали основой для пересмотренных рекомендаций данного руководства.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Лечение на основе LPV/r как предпочтительный режим для использования у младенцев и маленьких детей

В систематическом обзоре двух рандомизированных контролируемых исследований (338-340) показано, что у детей до 36 месяцев отмечается снижение риска отмены лечения и вирусологической неудачи или смерти, если они начинают со схемы на основе LPV/r вместо NVP-содержащей схемы. Через 24 недели было показано, что LPV/r превосходит NVP независимо от экспозиции ННИОТ в рамках ППМР (338). Кроме того, наблюдение за лекарственной резистентностью у детей до 18 месяцев (343, 344) дает новые доказательства выявления резистентности к ННИОТ даже среди ВИЧ-инфицированных младенцев и маленьких детей, не имеющих в анамнезе экспозиции АРВ-препаратов в связи с ППМР, или при неизвестном статусе экспозиции; это указывает на то, что анамнестическая экспозиция ННИОТ в связи с ППМР не может являться точным маркером идентификации детей с повышенным риском резистентности ВИЧ к ННИОТ. Известно, что LPV/r обладает лучшим профилем резистентности,

защищающим от селекции резистентности к НИОТ и одновременно не препятствующим использованию других ИП в схемах второго ряда (314, 323, 345, 346). Кроме того, у детей, получающих АРТ на основе LPV/r, потенциального преимущества можно достичь за счет выраженного снижения заболеваемости малярией, о чем свидетельствуют результаты рандомизированного контролируемого исследования, сравнивавшего использование LPV/r и АРТ на основе NVP или EFV у детей в Уганде, получавших комбинацию артемизинин + люмефантрин (artemether + lumefantrine) для лечения эпизодов малярии (347).

Проведение лечения по схеме на основе LPV/r у младенцев и детей до 3 лет может быть проблематичным в некоторых ситуациях с ограниченными ресурсами. Современная лекарственная форма LPV/r в виде сиропа требует существования холодной цепи поставок до пункта выдачи. Сироп неприятен на вкус, что может обусловить субоптимальную приверженность лечению; это подчеркивают ухаживающие за детьми лица и медицинские работники. Кроме того, неизвестен риск метаболических осложнений у детей, начинающих терапию LPV/r в раннем возрасте. Пеллеты LPV/r, термостабильная лекарственная форма, которая недавно получила предварительное одобрение FDA США (348, 349), оказались более приемлемыми для родителей и ухаживающих за детьми лиц, нежели сироп (350), и, как ожидается, должны повысить практическую выполнимость данной рекомендации. Однако пеллеты также не слишком приятны на вкус, и существует некоторая неопределенность относительно наиболее правильного способа приема этой лекарственной формы у детей до 3 месяцев, находящихся на грудном вскармливании (335). Обе лекарственные формы LPV/r являются более дорогостоящими, чем NVP, а применение LPV/r совместно с противотуберкулезным лечением проблематично, поскольку концентрация препарата снижается под действием рифампицина.

Предложены альтернативные подходы к преодолению этих трудностей. В рандомизированных контролируемых исследованиях (312) проведена оценка стратегии, в соответствии с которой начинают лечение LPV/r, а затем заменяют его на НИОТ (NVP или EFV), после того как подтвердится вирусологическая супрессия. Такие ИП-сберегающие стратегии направлены на сокращение экспозиции LPV/r и обеспечивают более простой способ продолжения лечения и сохранения терапии на основе ИП для АРТ второго ряда. В систематическом обзоре (341, 342, 351, 352) было показано, что этот подход безопасен и эффективен в условиях клинического исследования у детей со стойкой вирусной супрессией, достигнутой после проведения терапии первого ряда на основе LPV/r, особенно при отсутствии резистентности ВИЧ к НИОТ перед началом АРТ (352). У детей 3 лет и старше, достигших вирусологической супрессии на фоне АРТ на основе LPV/r, эта стратегия сопровождается лучшими результатами, если LPV/r заменяют на EFV, а не на NVP; это привело к пересмотру рекомендации в 2015 году. Сохраняется, однако, неопределенность в отношении приемлемости данной стратегии у детей, получавших АРТ в результате лечения матери, а также в качестве стандартной или усиленной постнатальной профилактики на фоне грудного вскармливания. В рандомизированных контролируемых исследованиях, лежащих в основе использования данного подхода, вирусологическая супрессия определяется как вирусная нагрузка на уровне 400 копий/мл или ниже (342, 351) или ниже 50 копий/мл (341), при этом цель заключается в выявлении детей, у которых более вероятна возможность безопасной замены LPV/r на НИОТ. Важно заметить, что использование более высокой пороговой вирусной нагрузки для установления факта вирусологической супрессии не изучалось в контексте данной стратегии. Кроме того, данный подход может усложнить программы лечения и, поскольку он требует доступа к вирусологическому мониторингу, может иметь ценность лишь в тех условиях, где доступно тестирование вирусной нагрузки и/или генотипа.

В условиях, когда ни один из этих подходов не является доступным или выполнимым, а также при лечении детей, у которых диагноз установлен при рождении или вскоре после него, схема на основе NVP служит эффективной альтернативой LPV/r, в особенности учитывая доступность двух- и трехкомпонентных FDC. Как отмечено в крупном рандомизированном контролируемом исследовании, хороших вирусологических исходов можно достичь, начиная лечение детей с ABC, ЗТС и НИОТ (174).

RAL одобрен для применения у младенцев и детей (с возраста 4 недель), и, несмотря на весьма ограниченные доказательства в пользу применения RAL в качестве терапии первого ряда у младенцев и

маленьких детей (336), его использование можно рассмотреть в случае его доступности при плохой переносимости или проблемах с введением LPV/r, в особенности в условиях, когда в результате быстрого распространения лечения матерей у младенцев и маленьких детей имеется очень высокий риск развития резистентности к ННИОТ. Однако, несмотря на то, что RAL пригоден для использования у младенцев начиная с возраста 4 недель и старше, существующая лекарственная форма RAL в виде гранул требует растворения в воде, что может вызвать сложности при введении (353). Диспергируемые жевательные таблетки могут стать более приемлемыми в этой возрастной группе, однако данных по их использованию пока не получено.

Выбор ННИОТ для младенцев и маленьких детей

Выбор ННИОТ должен быть направлен на построение надежной и стабильной базовой схемы, которая будет сопровождаться минимальной токсичностью и затратами и максимальной возможностью практической реализации. В систематическом обзоре выявлено одно рандомизированное исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность различных базовых схем ННИОТ (312). Было показано, что ABC и AZT в комбинации с ЗТС сравнимы по своим клиническим характеристикам, особенностям иммунологического и вирусологического ответа, безопасности и переносимости (318). Однако выбор ННИОТ первого ряда влияет на возможности АРТ второго ряда; неэффективность AZT приводит к накоплению мутаций резистентности к тимидиновым аналогам, что сопровождается снижением чувствительности к ABC или TDF, используемым в последующих схемах (если присутствует две или более мутации резистентности к аналогам тимидина). Этот риск выражен в большей степени при использовании схемы на основе ННИОТ; ее применение в контексте схемы на основе LPV/r, таким образом, может стать менее проблематичным. Напротив, резистентность ВИЧ к ABC ведет к сохранению и даже увеличению чувствительности ВИЧ к AZT при терапии второго ряда (354).

Несмотря на то, что ABC может являться предпочтительным с точки зрения установления последовательности АРТ (354) и достижения согласованности со схемами лечения для детей старшего возраста, доступность этого препарата в условиях ограниченных ресурсов невелика. Кроме того, стоимость ABC может быть существенным барьером для принятия этого препарата во многих странах, в особенности при его использовании в комбинации с LPV/r. Эти факторы, а также результаты технического совещания по поводу оптимизации АРВ-препаратов для детей (355) привели к тому, что рекомендации, представленные в руководстве 2013 года, остались действующими.

Начиная с 2010 года, ВОЗ рекомендует исключить d4T из схем лечения в связи с его известными долгосрочными токсическими эффектами. Начиная с 2013 год использование d4T как у взрослых, так и у детей значительно сократилось. Соответственно, в тех случаях, когда AZT не может быть рекомендован в связи с высоким риском развития анемии (например, в условиях эндемичности по малярии), доступность ABC играет важнейшую роль.

Клинические аспекты

В целом выбор схемы лечения в этой возрастной группе следует основывать на следующих факторах:

- значение использования мощных схем первого ряда, для которых доказана возможность обеспечения хорошего вирусологического ответа, в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых исследований в этой возрастной группе;
- необходимость воздействия на резистентность ВИЧ к ННИОТ у детей до 18-месячного возраста, особенно в контексте рекомендации относительно лечения всех беременных и кормящих грудью женщин с использованием схем на основе EFV с целью предотвращения передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку;
- необходимость иметь один предпочтительный режим лечения для детей до 3 лет и альтернативные стратегии, которые оставались бы менее дорогостоящими, сохраняли возможности проведения терапии второго ряда и учитывали аспекты практической выполнимости;
- использование нетимидиновых аналогов при терапии первого ряда в целях сохранения ответа на AZT при терапии второго ряда и для достижения согласованности со схемами лечения для старших детей

и взрослых, с учетом дополнительных затрат; и

- выделение подгруппы детей, у которых возможен положительный эффект использования альтернативных стратегий для сохранения ИП для АРТ второго ряда, согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования.

Важным особым аспектом, касающимся медицинских работников, является проблема назначения LPV/r маленьким детям. Если врачи предполагают возникновение существенных сложностей при хранении или введении LPV/r в жидкой форме или в форме пеллетов, можно планировать использование NVP (в частности, NVP-содержащих FDC).

Дозировки LPV/r у детей до 6 недель следует рассчитывать исходя из площади поверхности тела (приложение 11с). Кроме того, следует избегать использования жидкого раствора LPV/r у недоношенных детей и у доношенных детей, не достигших 14-дневного возраста. Хотя пеллеты LPV/r не требуют наличия холодовой цепи поставок и позволяют преодолеть проблемы с доставкой, относящиеся к лекарственной форме сиропа, данные о применении препарата у очень маленьких детей (до 3-месячного возраста) весьма ограничены. Дополнительная информация в отношении оптимального способа введения этой лекарственной формы будет приведена после поступления новых данных.

Проблемы могут возникать также в тех случаях, когда лечение начинают в первые 2 недели жизни после установления раннего диагноза в момент рождения или вскоре после этого, в особенности в случае недоношенности или низкой массы тела при рождении. При начале АРТ у младенца до 2-недельного возраста следует начинать со схемы AZT + 3TC + NVP, и при первой же возможности заменить NVP на LPV/r, предпочтительно в возрасте 2 недель, когда появится возможность введения сиропа LPV/r (приложение 11с). В тех ситуациях, когда сироп LPV/r недоступен и единственной возможной лекарственной формой становятся пеллеты LPV/r, NVP следует продолжить до 3-месячного возраста, осуществляя тщательный клинический мониторинг состояния детей, у которых предполагается высокий риск носительства резистентности к ННИОТ в результате длительной постнатальной профилактики на основе NVP или документированной неудачи применения ННИОТ у матери. RAL также может рассматриваться в качестве варианта терапии в особых обстоятельствах, например, при отсутствии любой из перечисленных лекарственных форм LPV/r при условии его доступности.

Таблица 4.8. Последовательность АРВ-препаратов для новорожденных, начинающих лечение примерно в сроке рождения

| | 0–2 недели | → 2 недели–3 месяца | → 3–36 месяцев |
|-------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Предпочтительная схема | AZT + 3TC + NVP | ABC или AZT + 3TC + LPV/r сироп | ABC or AZT + 3TC + LPV/r пеллеты |
| Альтернативный вариант | AZT + 3TC + NVP | | ABC или AZT + 3TC + LPV/r пеллеты |
| Особые обстоятельства | AZT + 3TC + NVP | ABC или AZT + 3TC + RAL | |

3TC = ламивудин, ABC = абакавир, AZT = зидовудин, LPV = лопинавир, NVP = невирапин; r = ритонавир; RAL = ралтегравир.

Основные проблемы в научных исследованиях

Значимость влияния новых подходов к ППМР на характер резистентности ВИЧ у детей, инфицированных ВИЧ несмотря на воздействие АРВ-препаратов, необходимо изучить в других исследованиях. В этом контексте требуются дополнительные доказательства, которые позволят подтвердить необходимые дозы и безопасность EFV-содержащих схем в качестве терапии первого ряда у детей до 3 лет или в рамках ИП-сберегающих стратегий при отсутствии возможности измерения вирусной нагрузки и генотипирования. Кроме того, необходимы исследования, специально посвященные долгосрочным метаболическим последствиям использования схем лечения на основе LPV/r у младенцев и маленьких детей. Наконец, крайне важно проводить исследования по оценке усовершенствованных и более безопасных лекарственных форм LPV/r для новорожденных и альтернативных вариантов (таких как ИИ) в целях получения высокоэффективных препаратов с хорошей переносимостью в приемлемых и приятных на вкус лекарственных формах, в особенности для применения у новорожденных, а также у младенцев и маленьких детей.

4.4.6 Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей

ТБ является одной из наиболее распространенных ОИ, наблюдаемых у детей с ВИЧ-инфекцией. Профилактическая терапия изониазидом настойчиво рекомендуется в качестве элемента комплексного подхода к контролю ВИЧ у всех ВИЧ-инфицированных детей, однако данный метод внедряется плохо, и ТБ продолжает оставаться частой причиной заболеваемости и смертности (356). Для обеспечения раннего выявления и достижения лучшей выживаемости пациентов рекомендуется тщательное отслеживание контактов и рутинные эпидемиологические обследования. В случае установления наличия инфекции АРТ следует начинать как можно раньше, в пределах 8 недель от начала лечения ТБ (см. раздел 4.3.5 «Сроки назначения АРТ у взрослых и детей с ТБ»). Однако выбор схем лечения, совместимых с противотуберкулезной терапией, по-прежнему проблематичен, например, вследствие взаимодействия между рифампицином и LPV/r или NVP.

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013), в соответствии с данными рандомизированного контролируемого исследования у детей (174), рекомендуется использование трехкомпонентной нуклеозидной терапии. В этом исследовании продемонстрированы предварительные данные по эффективности трехкомпонентной нуклеозидной терапии в качестве приемлемого варианта лечения у детей, которым требуется противотуберкулезная терапия на фоне ранее начатой АРТ с заменой на стандартную схему первого ряда после того, как лечение ТБ завершено (таблица 4.9). Начиная с 2010 года ВОЗ рекомендовала подход с использованием «суперусиленного» LPV/r с дополнительным содержанием ритонавира (RTV) (1:1 вместо 4:1 в LPV/r, то есть равные дозы LPV и RTV) с целью контроля эффектов сопутствующего лечения ТБ, основанного на применении рифампицина, у детей, получающих схемы на основе LPV/r. Промежуточный анализ продолжающегося открытого нерандомизированного исследования фармакокинетики дает дополнительные указания на обоснованность такого подхода (357), однако для подтверждения результатов необходимы данные заключительного анализа.

Рекомендуемые схемы для лечения для детей с диагнозом ТБ, начинающих АРТ, представлены в таблице 4.9 наряду с более обстоятельным руководством по выбору схем совместного лечения ВИЧ и ТБ.

Таблица 4.9. Обзор рекомендованных схем АРТ для детей, требующих противотуберкулезного лечения

| Рекомендуемые схемы лечения для детей и подростков, начинающих АРТ на фоне противотуберкулезного лечения ^{a,b} | | |
|---|-----------------|---|
| До 3 лет | | Трехкомпонентная терапия НИОТ (AZT + 3ТС + ABC) ^c |
| 3 года и старше | | Два НИОТ+ EFV или Трехкомпонентная терапия НИОТ (AZT + 3ТС + ABC) ^c |
| Рекомендуемые схемы лечения для детей и подростков, начинающих противотуберкулезную терапию на фоне АРТ ^a | | |
| Дети, получающие стандартную схему на основе НИИОТ (два НИОТ+ EFV или NVP) | До 3 лет | Продолжить NVP, если доза не ниже 200 мг/м ² или Трехкомпонентная терапия НИОТ (AZT + 3ТС + ABC) ^c |
| | 3 года и старше | Если ребенок получает EFV, продолжить лечение по прежней схеме Если ребенок получает NVP, заменить его на EFV или Трехкомпонентная терапия НИОТ (AZT + 3ТС + ABC) ^c |
| Рекомендуемые схемы лечения для детей и подростков, начинающих противотуберкулезную терапию на фоне АРТ ^a | | |
| Дети, получающие стандартную схему на основе ИП (два НИОТ + LPV/r) | До 3 лет | Трехкомпонентная терапия НИОТ (AZT + 3ТС + ABC) ^c или Продолжить LPV/r, добавив RTV для достижения полной терапевтической дозы ^d |
| | 3 года и старше | Если у ребенка нет в анамнезе неэффективности схемы на основе НИИОТ: Заменить на EFV ^e или Трехкомпонентная терапия НИОТ (AZT + 3ТС + ABC) ^c или Продолжить LPV/r, добавив RTV для достижения полной терапевтической дозы ^d Если у ребенка есть в анамнезе неэффективность схемы на основе НИИОТ: Трехкомпонентная терапия НИОТ (AZT + 3ТС + ABC) ^c или Продолжить LPV/r, добавив RTV для достижения полной терапевтической дозы ^d При составлении схемы второго ряда следует предусмотреть возможность консультации с экспертами. |

^a Обеспечить оптимальные дозировки рифампицина, согласно рекомендациям по дозированию (приложение 11с).

^b Заменить АРВ-препараты, основываясь на подходящей по возрасту схеме АРТ в соответствии с рекомендованной на национальном уровне схемой АРТ первого ряда.

^c Трехкомпонентная схема НИОТ рекомендуется только на время лечения туберкулеза; после окончания терапии рифампицином следует возобновить соответствующую возрасту схему лечения на основе ИП или НИИОТ. Согласно данным исследования ARROW (174), эту схему лечения следует рассматривать как предпочтительный вариант лечения для детей до 3 лет, которые получают лечение на основе LPV/r в момент начала противотуберкулезной терапии. Одобрение FDA США использования EFV у детей от 3 месяцев до 3 лет с массой тела более 3,5 кг дает потенциальную альтернативу трехкомпонентной схеме НИОТ (358). Схему лечения на основе EFV у детей до 3 лет пока не рекомендуется использовать, поскольку необходимы фармакокинетические данные, которые подтвердили бы, что одновременное применение рифампицина не вызовет снижения концентрации препарата в плазме до уровня ниже терапевтического. Трехкомпонентную НИОТ следует рассматривать также в качестве предпочтительной схемы лечения у детей старше 3 лет, имеющих в анамнезе неудачу применения схемы на основе НИИОТ.

^d Увеличить дозу RTV до достижения дозы, равной дозе LPV (в мг), т.е. до соотношения 1:1.

^e Замену на EFV следует рассматривать как предпочтительный вариант (359); лечение EFV можно продолжать до завершения противотуберкулезной терапии, что позволит упростить лечение и согласовать его со схемами применения АРВ-препаратов, используемыми у детей старшего возраста.

3ТС = ламивудин, ABC = абакавир, AZT = зидовудин, EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, LPV = лопинавир, НИИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, NVP = невирапин, ИП = ингибитор протеазы, r или RTV = ритонавир.

4.4.7 Профилактика у грудных младенцев

НОВОЕ

Положения надлежащей практики

В условиях высокого риска передачи инфекции от матери ребенку, помимо обеспечения дополнительной профилактики для младенца, следует срочно начинать АРТ у всех беременных и кормящих грудью женщин, даже если инфекция выявлена на поздних этапах беременности или после родов, поскольку наиболее эффективным способом предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку является снижение вирусной нагрузки у матери.^а

^а Следует приложить все усилия к тому, чтобы выявить ВИЧ-инфицированных беременных женщин достаточно рано, чтобы избежать необходимости проведения высокорискованной профилактики.

Рекомендации

- **Младенцы, родившиеся от матерей с ВИЧ-инфекцией, у которых высок риск заражения ВИЧ^а должны получать двухкомпонентную профилактику AZT (два раза в день) и NVP (один раз в день) в течение первых 6 недель жизни, независимо от того, получают ли они грудное или искусственное вскармливание (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).** НОВОЕ
- **Дети, находящиеся на грудном вскармливании, у которых высок риск заражения ВИЧ,^а а также дети, у которых контакт с ВИЧ был впервые установлен в течение послеродового периода, должны продолжать профилактику еще в течение 6 недель (всего 12 недель, младенческая профилактика) с использованием либо AZT (два раза в день) и NVP (один раз в день), либо только NVP (условная рекомендация, низкое качество доказательств).** НОВОЕ
- Младенцам от матерей, которые получают АРТ и кормят грудью, следует проводить младенческую профилактику NVP ежедневно в течение 6 недель. Если младенцы находятся на искусственном вскармливании, то младенческая профилактика должна продолжаться 4–6 недель с использованием NVP ежедневно (или AZT два раза в день) (сильная рекомендация, среднее качество доказательств для детей на грудном вскармливании; сильная рекомендация, низкое качество доказательств для младенцев, получающих только искусственное вскармливание).

^а Под младенцами группы высокого риска подразумеваются:

- младенцы, родившиеся от женщин с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, которые к моменту родоразрешения получили менее четырех недель АРТ; или
- младенцы, родившиеся от женщин с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, имеющих вирусную нагрузку > 1000 копий/мл в течение четырех недель перед родоразрешением, если имеются в наличии данные о вирусной нагрузке; ИЛИ
- младенцы, родившиеся от женщин с ВИЧ-инфекцией, обнаруженной во время беременности или грудного вскармливания; ИЛИ
- при выявлении ВИЧ-инфекции впервые в течение послеродового периода, при наличии или при отсутствии пренатального тестирования на ВИЧ.

Источник: «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Несмотря на то, что частота передачи ВИЧ от матери ребенку в последние годы снижается, все же в 2014 году примерно 220 000 детей родились ВИЧ-инфицированными. Предложено несколько возможных объяснений этого факта, в том числе отсутствие антенатального тестирования и лечения у женщин, поздняя явка женщин в учреждения антенатального наблюдения и заражение женщин ВИЧ во время беременности или грудного вскармливания. В некоторых странах случайное заражение матерей ВИЧ считается важным источником новых случаев инфицирования у детей, поскольку в данной ситуации вероятность передачи особенно высока (360, 361). Часто случайно приобретенная ВИЧ-инфекция диагностируется лишь во время родов или в послеродовом периоде. В одном когортном исследовании в Зимбабве показано, что до 20% случаев передачи ВИЧ, связанной с грудным вскармливанием, наблюдались в ситуациях, когда женщины заражались ВИЧ в постнатальном периоде (362).

Для того чтобы оказать влияние на эти аспекты, необходимо постоянное стремление к обеспечению всеобщего тестирования и лечения в антенатальном периоде, а также повторное тестирование ВИЧ-отрицательных женщин во время беременности, в родах и во время грудного вскармливания, что позволит выявить недавно приобретенную ВИЧ-инфекцию, особенно в условиях высокой инфекционной нагрузки в популяции. В это же время важно вновь проанализировать подход к профилактике у младенцев, родившихся к матерей, которые не получали ранней эффективной АРТ.

Руководство ВОЗ по младенческой профилактике в условиях проведения АРТ у матери не изменялось с 2010 года. Рекомендуется, чтобы младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, получали NVP ежедневно в течение 6 недель, а младенцы, не получающие грудного вскармливания, получали либо AZT один раз в день, либо NVP два раза в день в течение 4-6 недель.

В предыдущем руководстве ВОЗ было признано, что в случае позднего начала АРТ у матери во время беременности, в родах или в послеродовом периоде младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, могут оказаться недостаточно защищенными от ВИЧ, поскольку для достижения подавления вирусной нагрузки у матери требуется несколько недель. В таких ситуациях программа рекомендует рассмотреть вопрос увеличения длительности младенческой профилактики до 12 недель вместо 6 недель NVP. После этого стали известны новые данные, показывающие, что у младенцев, родившихся от матерей, которые не получали АРВ-препараты до родов, комбинированная профилактика более эффективно обеспечивает предотвращение передачи вируса от матери к плоду, чем профилактика одним препаратом.

Целью данных рекомендаций является оптимизация младенческой профилактики и дальнейшее снижение риска перинатальной передачи и передачи с грудным молоком, в особенности у младенцев, матери которых не пользовались преимуществами оптимального дородового наблюдения.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Был проведен систематический обзор, в котором изучены доказательства увеличения числа АРВ-препаратов для младенческой профилактики и/или для увеличения продолжительности профилактики сверх имеющихся рекомендаций у детей с высоким риском инфицирования ВИЧ вследствие отсутствия или недостаточной продолжительности АРТ у матери /или высокой материнской вирусной нагрузки. ВОЗ провела также совещание с экспертами с целью рассмотрения имеющихся доказательных данных и других аспектов.

В систематическом обзоре (363) внимание было уделено исследованиям, в которых сообщалось о результатах использования комбинированной и/или пролонгированной схем профилактики в сравнении со стандартной тактикой. Несмотря на то, что некоторые из рассмотренных исследований были проведены в условиях, где нормой является вскармливание смесью, эти данные применимы и к популяциям с грудным вскармливанием, поскольку перинатальная передача ВИЧ является важным фактором передачи от матери ребенку как в тех, так и в других условиях. Четыре исследования соответствовали критериям включения, два из них были рандомизированными контролируемые исследованиями, два - обсервационными исследованиями.

В исследовании HPTN 040 проводилась рандомизация детей группы высокого риска, не получающих грудного вскармливания, матери которых во время беременности не проводили АРВ, в группы с использованием одного из трех режимов младенческой профилактики: один препарат (6 недель AZT), два препарата (6 недель AZT плюс три дозы NVP в течение первой недели жизни) или три препарата (6 недель AZT плюс первые 2 недели - нелфинавир и ЗТС). Частота интранатальной передачи при использовании двух- и трехкомпонентной схем была существенно ниже, чем при использовании только AZT (364). Из общего числа детей у 8,4% наблюдались серьезные нежелательные явления, возможно, связанные с исследуемыми препаратами; у 3,4% наблюдались серьезные нежелательные явления, имеющие вероятную связь с исследуемыми препаратами. Более высокая частота нежелательных явлений имела место в группе трехкомпонентной профилактики (12,2% и 4,9%), в сравнении с группой, получавшей только AZT (6,9% и 3,7%) или двухкомпонентную профилактику (6,2% и 1,8%) Нейтропения и анемия 2-й степени тяжести и выше составляли большинство серьезных нежелательных явлений. Описано всего два серьезных нежелательных явления со стороны кожи (по одному в каждой из групп двух- и трехкомпонентной профилактики), однако ни одно из них не было расценено как связанное с использованием исследуемых препаратов; различий по уровню смертности между исследуемыми группами не было.

HPTN 046 представляло собой рандомизированное контролируемое исследование, проводившееся в субсахарской Африке. Находящиеся на грудном вскармливании младенцы, подвергшиеся экспозиции ВИЧ, получали NVP в течение 6 недель, а затем были рандомизированы в группы, получавшие либо дополнительно NVP в течение 4,5 месяцев, либо плацебо. В этой популяции грудного вскармливания у младенцев, получавших 6-месячную терапию NVP, частота передачи ВИЧ через шесть месяцев была на 54% ниже, чем у детей, которые получали только 6-недельную профилактику NVP. Большинство женщин в этом исследовании не получали АРТ ни в до-, ни в послеродовом периоде. Важно, однако, заметить, что среди младенцев, родившихся от матерей, которые в момент рандомизации получали АРТ, частота постнатальной передачи ВИЧ была крайне низкой и не различалась между группами, получавшими долгосрочную профилактику NVP или плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений не различалась между группами детей, получавших продленную профилактику NVP (16%) или плацебо (15%). Частота нежелательных явлений в целом и показатель смертности существенно не различались между группами исследования (365).

В одном из обсервационных исследований, включенных в обзор, проведен анализ 5285 пар «мать-младенец» из группы высокого риска (отсутствие АРВ-терапии у матери или только интранатальная профилактика или выявляемая вирусная нагрузка в матери в момент родоразрешения) в восьми европейских когортах. Неонатальная профилактика проводилась у 88% детей, у 24% использовалась комбинированная неонатальная профилактика. Несмотря на то, что младенческая профилактика сопровождалась значимым снижением частоты передачи инфекции от матери ребенку, не отмечено различий по показателю риска передачи инфекции между группами, получавшими однокомпонентную или комбинированную профилактику: частота передачи составила 18% при отсутствии младенческой профилактики, 3,4% при использовании одного препарата и 6,3% в случае комбинированной профилактики. Эти данные, однако, вероятно, отражают остаточное влияние других факторов, поскольку комбинированная профилактика ассоциировалась с наличием известных факторов риска передачи инфекции, в частности, дети, получавшие комбинированную профилактику, родились от матерей с уровнем вирусной нагрузки более 1000 копий/мл на момент родоразрешения. Авторы приводят данные о токсичности в подгруппе исследуемой когорты (32%). В целом различий по частоте серьезных нежелательных явлений между младенцами, получавшими один, два или три препарата. При сравнении частоты нейтропении в группах двух- и трехкомпонентной профилактики отмечалась тенденция к большому количеству этих явлений в группе трехкомпонентной терапии, однако это отличие не было значимым (366).

Второе обсервационное исследование представляло собой несравнительное исследование с исторической обсервационной когортой детей, не получавших грудного вскармливания, в Таиланде. В этом исследовании, если матери получали родовую АРТ в течение менее 8 недель, ребенок получал AZT + ЗТС + NVP в течение 2 недель, затем AZT + ЗТС еще в течение 2 недель (стандартная профилактика для младенцев предполагает 4-6 недель AZT). В этом исследовании не отмечено случаев

интранатального инфицирования в 88 парах матерей и младенцев, в сравнении с предсказанной частотой интранатальной передачи 2,0%, основывающейся на исторических данных при использовании у детей только AZT. Частота серьезных нежелательных явлений у детей, получающих интенсивную профилактику, составила 13,6% в сравнении с 21,7% в исторической обсервационной когорте (367).

Ни в одном из изученных исследований не рассматривались данные детей, получавших интенсивную профилактику в постнатальном периоде, или детей, подвергшихся случайному контакту с ВИЧ-инфекцией либо во время беременности, либо в период грудного вскармливания. Вероятно, однако, что данные систематического обзора могут быть применены и в этих условиях.

Важно заметить, что рекомендации по расширенной профилактике ВИЧ у вскармливаемых грудью детей основываются на данных о материнской АРТ, начатой одновременно или до начала профилактики у младенца (в родах или после родов, когда ВИЧ у матери выявляется впервые), так как профилактика у младенца направлена только на обеспечение промежуточной защиты в период, когда вирусная нагрузка у матери снижается на фоне АРТ.

Определение младенцев группы высокого риска

При оценке риска может рассматриваться ряд факторов, которые не были оценены в систематическом обзоре.

Такие факторы, как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды и низкая масса тела при рождении, в настоящее время уже не считаются связанными с повышенным риском передачи инфекции, если матери получают АРТ. Критическими определяющими риск передачи моментами в эру АРТ являются вирусная нагрузка у матери и длительность материнской АРТ. В качестве рабочих определений «высокого риска» могут рассматриваться следующие сценарии:

- «случайное» инфицирование ВИЧ беременной или кормящей грудью женщины (впервые установленный диагноз ВИЧ-инфекции у беременной или кормящей грудью женщины, ранее во время беременности имевшей отрицательный тест на ВИЧ);
- экспозиция ВИЧ, впервые установленная во время родов или в послеродовом периоде у ребенка, находящегося на грудном вскармливании;
- если возможно проведение тестирования вирусной нагрузки, - беременные женщины с вирусной нагрузкой, превышающей 1000 копий/мл, в течение четырех недель перед родами; и
- при невозможности тестирования вирусной нагрузки - беременные женщины, получающие АРТ на протяжении менее четырех недель.

Модификация подхода к тестированию

В соответствии с рекомендациями по РМД, никаких специфических подходов к тестированию новорожденных группы высокого риска не предлагается. Однако в связи с тем, что у детей с впервые установленной в послеродовом периоде экспозицией ВИЧ имеет место высокий кумулятивный риск того, что они уже заражены ВИЧ к тому времени, как начинается профилактика, следует провести полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на ВИЧ приблизительно в момент начала профилактики. Это поможет свести к минимуму риск развития резистентности в связи с расширенной профилактикой у инфицированных детей и будет способствовать своевременному началу АРТ.

Социальная справедливость и приемлемость

В качественном литературном обзоре была изучена приемлемость длительности лечения и количества АРВ-препаратов, используемых для младенческой профилактики (368). В девяти опубликованных исследованиях и одном отчете международного опроса оценивались ценности и предпочтения лиц, ухаживающих за ВИЧ-экспонированными младенцами, и медицинских работников в связи с младенческой профилактикой в целом. В общем и целом исследования показали, что матери придают очень большое значение защите своих детей от заражения ВИЧ и что короткие вмешательства, применяемые у младенцев с целью защиты от передачи инфекции, в целом приемлемы. В некоторых исследованиях отмечены трудности самого по себе процесса введения лекарственных препаратов маленьким детям, подчеркивается необходимость совершенствования лекарственных форм и упрощения способа введения. Матери выражали опасения относительно долгосрочного риска применения АРВ-препаратов у детей и отмечали недостаток информации о способе введения и потенциальных токсических эффектах. По данным опроса медицинских работников, большинство из них замечали, что было бы проблематичным использовать для профилактики несколько препаратов и что наличие доступных «таблеток для младенческой профилактики», дружественных по отношению к ребенку, могло бы существенно повысить приемлемость и снизить вероятность ошибок, которые делаются при назначении препаратов.

Вопросы реализации рекомендаций

Осуществимость усиленной профилактики связана с техническими аспектами. К таковым относятся выявление младенцев в группе высокого риска и осуществление профилактических схем лечения. В то время как вирусная нагрузка у матери вблизи момента родоразрешения, по-видимому, служит наиболее достоверным индикатором риска передачи инфекции, доступность тестирования вирусной нагрузки и возможность своевременного получения результатов лечения во многих случаях ограничены. Наборы для тестирования на местах могут упростить процесс вирусологического тестирования в момент родоразрешения, однако при отсутствии таких технических новшеств необходимо использовать простые и четкие клинические параметры. Следует рассмотреть также варианты ведения «случайной» инфекции и отказа матери от АРТ.

Проведение многокомпонентной терапии у новорожденных затруднительно с технической точки зрения; при этом, на основании имеющихся данных, предложено использовать AZT и NVP, один из которых вводится один раз в день, а второй – два раза в день. Проведение обучения будет играть решающую роль в успешном выполнении этих рекомендаций; инновационные подходы к введению препаратов (например, использование схемы приема NVP два раза в день) могут помочь упростить процесс лечения. Возможность использования диспергируемых таблеток FDC, содержащих дозы, приемлемые для профилактики у младенцев, могла бы существенно упростить распространение данных рекомендаций и должна рассматриваться как приоритетное направление разработки лекарственных препаратов. Если рекомендованная схема лечения недоступна или невыполнима, для упрощения процесса введения препаратов можно использовать трехкомпонентные FDC, содержащие AZT, NVP и 3ТС. Общеизвестно, что, несмотря на отсутствие доказательств преимущества использования трех препаратов вместо двух и некоторый риск увеличения токсичности, на практике эта токсичность минимальна и кратковременна. Поскольку дозы, входящие в состав коммерческих трехкомпонентных FDC, выше, чем дозы, рекомендованные для профилактики, то для того чтобы понять, каким образом следует делить таблетку FDC и использовать ее для профилактики в группах высокого риска, требуется консультация эксперта.

Основные пробелы в научных исследованиях

Потенциальная область изучения для клинических и фармакологических исследований заключается в получении данных для разработки усовершенствованных лекарственных форм АРВ, включая FDC в дозах, подходящих для новорожденных и младенцев. Кроме того, определенной ценностью обладают исследования практического внедрения знаний, направленные на оценку оптимальных способов выявления групп высокого риска в контексте повсеместной материнской АРТ. Можно было бы считать целесообразным проведение исследований, посвященных использованию альтернативных препаратов для профилактики, обладающих лучшей переносимостью и, возможно, большей эффективностью в аспекте младенческой профилактики, таких как ИИ (INSTI).

4.4.8 Вскармливание младенцев в контексте ВИЧ

Рекомендации

Национальные или местные органы здравоохранения должны принять решение относительно того, будут ли службы здравоохранения преимущественно рекомендовать женщинам, знающим о наличии у них ВИЧ-инфекции, кормить грудью на фоне АРВ-препаратов^a или же избегать грудного вскармливания как такового.

Если национальные регуляторные органы решат, что службы охраны здоровья матери и ребенка будут преимущественно рекомендовать и поощрять грудное вскармливание на фоне антиретровирусного лечения, что максимально повысит шансы младенцев, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, на выживание без ВИЧ, ВИЧ-инфицированные матери должны кормить своих детей исключительно грудью на протяжении первых 6 месяцев жизни, после чего вводятся соответствующие прикормы, и грудное вскармливание продолжается на протяжении первых 12 месяцев жизни.^b Грудное вскармливание следует прекратить лишь после того, как ребенок сможет получать достаточно питательную и безопасную пищу без грудного молока (сильная рекомендация, высокое качество доказательств для первых 6 месяцев; низкое качество доказательств для первых 12 месяцев).

^a Все живущие с ВИЧ женщины подходят для начала АРТ, независимо от количества клеток CD4.

^b Младенцам, инфицированным ВИЧ, полезно длительное грудное вскармливание, которое должно продолжаться так долго, как это возможно и приемлемо для женщины.

Источник: Руководство по ВИЧ и вскармливанию младенцев, 2010 г. Принципы и рекомендации по вскармливанию младенцев в контексте ВИЧ-инфекции; краткий обзор доказательств. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2010 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en).

Рекомендации ВОЗ по вскармливанию младенцев при ВИЧ-инфекции подчеркивают рост выживаемости без заражения ВИЧ у ВИЧ-экспонированных детей. Это руководство не изменялось начиная с 2010 года, однако в 2016 году будут выпущены обновленные рекомендации ВОЗ по вскармливанию младенцев при ВИЧ-инфекции, в которых предполагается особо рассмотреть вопрос о длительности и времени грудного вскармливания в контексте пожизненной материнской АРТ.

В тех странах, где диарея, пневмония и недостаточность питания остаются существенными причинами смертности у детей, целью рекомендаций является снижение риска передачи ВИЧ через грудное молоко. Этого можно достичь, в первую очередь, путем проведения АРТ у ВИЧ-инфицированных матерей и АРВ-профилактики у их младенцев, а также преодоления недостаточности питания и повышенного риска серьезных инфекций у младенцев и детей при помощи поощрения грудного вскармливания. В других ситуациях в настоящее время рекомендуется отказ от грудного вскармливания как такового.

Рекомендации ВОЗ были основаны на доказательствах того, что максимальный положительный эффект грудного вскармливания в плане профилактики смертности от диареи, пневмонии и дефицита питания наблюдается в первые 12 месяцев жизни, и что риск передачи ВИЧ младенцам во время грудного вскармливания от женщины, получающей АРТ, низок (369, 370). В 2010 году вскармливание грудью свыше 12 месяцев не было рекомендовано в связи с неопределенностью относительно способности систем здравоохранения удерживать матерей в системе наблюдения и поддерживать приверженность матерей АРВ-препаратам на протяжении длительного периода времени. Имелись также весьма ограниченные данные в отношении потенциальных нежелательных явлений у младенцев, получавших низкие дозы АРВ-препаратов через грудное молоко (371-373).

Адаптация рекомендаций ВОЗ на национальном уровне имела весьма сходный характер, хотя в некоторых странах рекомендуемая продолжительность грудного вскармливания для ВИЧ-инфицированных матерей была установлена на 24 месяца, что аналогично рекомендации для женщин, не инфицированных ВИЧ. Вопреки рекомендации ВОЗ, в некоторых странах по-прежнему рекомендуется продолжать грудное вскармливание менее 12 месяцев.

Вопросы реализации рекомендаций

В рекомендациях ВОЗ от 2012 года основное внимание уделено поощрению и поддержке грудного вскармливания младенцев ВИЧ-инфицированными матерями до 12-месячного возраста. В этом руководстве признается, что некоторые матери не могут предоставить безопасное и достаточное питание детям до 12 месяцев без использования грудного вскармливания. В таких ситуациях предлагается продолжать грудное вскармливание на протяжении того времени, пока мать будет получать АРТ. В настоящее время ВОЗ рассматривает вопрос о целесообразности рекомендации неограниченного грудного вскармливания у ВИЧ-инфицированных женщин на АРТ.

Клинические аспекты поощрения грудного вскармливания у ВИЧ-инфицированных женщин

К важнейшим клиническим аспектам и аспектам внедрения рекомендации, касающейся грудного вскармливания у ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРТ, относятся:

- четкое и действенное информирование медицинских работников, матерей и общественность о возможности снижения риска постнатальной передачи инфекции путем грудного вскармливания на фоне АРТ;
- подчеркивание значимости грудного вскармливания для здоровья, развития и выживания ВИЧ-инфицированных матерей и их детей в период получения АРТ матерью;
- внедрение и поддержка особых мер (таких как интеграция со службой иммунизации и другими службами, обеспечивающими благополучие ребенка) с целью улучшения послеродового наблюдения за парами мать-новорожденный, поддержки практики грудного вскармливания и приверженности АРТ;
- особое внимание к постнатальной профилактике у младенцев: новорожденные от матерей, которые получают АРТ и находятся на грудном вскармливании, должны получить 6-недельную младенческую профилактику с использованием ежедневного приема NVP, или же, если они относятся к группе высокого риска, усиленную профилактику с использованием AZT и NVP в течение 6 недель, а затем либо AZT и NVP, либо только NVP еще в течение 6 недель (см. раздел 4.4.7 «Профилактика у младенцев»); и
- сопоставление результатов РМД с соответствующей практикой вскармливания ребенка: детям, которые являются ВИЧ-инфицированными, следует продолжать грудное вскармливание до 24 месяцев или более.

Кроме того, существует необходимость усиленного мониторинга потенциальных токсических эффектов при пролонгированной экспозиции младенца АРВ-препаратам через грудное молоко и продолжение контроля токсичности по мере того как в материнскую схему АРТ включаются новые препараты. В частности, необходимо достичь лучшего понимания влияния АРВ-препаратов на нейropsychическое развитие, рост и состояние почек и костной ткани. Это возможно путем мониторинга сигнальных показателей в когортах младенцев на протяжении первых двух лет жизни. У детей, которые инфицировались, несмотря на вмешательства, направленные на предотвращение передачи инфекции от матери ребенку, экспозиция лекарственных препаратов в период грудного вскармливания может сыграть роль в развитии как резистентности, так и токсических эффектов и оказать влияние на успешность АРТ-схем у ребенка.

Основные пробелы в научных исследованиях

Для более точной оценки числа детей, инфицированных в постнатальном периоде, необходимо получить программные данные о приверженности к постнатальной АРТ и закономерностях удержания пациентов в системе наблюдения, а также о длительности грудного вскармливания у ВИЧ-инфицированных женщин. Частота случаев ВИЧ-инфицирования среди кормящих грудью женщин в областях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции также необходима с целью определения величины этой популяции и характерных для нее рисков.

Необходимы дальнейшие исследования краткосрочных и долгосрочных исходов для здоровья детей, связанных с пролонгированным воздействием низких доз АРВ-препаратов (в частности, EFV и TDF) через грудное молоко, включая исходы нейropsychического развития, статус питания (включая микроэлементы), метаболизм костей и рост. Проникновение АРВ в грудное молоко не до конца изучено, и для лучшего понимания содержания лекарственных препаратов в грудном молоке и дозы многих из АРВ, используемых в настоящее время, «поставляемой» ребенку, требуются фармакологические исследования с определением соотношения количества препаратов в грудном молоке и в материнской плазме, а также уровня препаратов в плазме младенцев. Такие данные необходимо получить для каждого АРВ-препарата, поскольку эти характеристики, по-видимому, различны для разных препаратов.

Необходимо более глубокое понимание взаимосвязей между вирусной нагрузкой и риском постнатальной передачи ВИЧ в зависимости от того, получает ли мать АРТ. Кроме того, требуется изучение вмешательств, направленных на улучшение показателей удержания в системе наблюдения и приверженности постнатальной АРВ-терапии и грудному вскармливанию.

4.5 Мониторинг ответа на АРТ и установление неэффективности лечения.

4.5.1 Лабораторный мониторинг до и после начала АРТ

Клиническая оценка и лабораторное тестирование играют ключевую роль в оценке состояния людей после установления положительного диагноза ВИЧ с целью определения сопутствующих инфекций, неконтагиозных заболеваний (НКЗ) и других сопутствующих заболеваний, которые способны оказать влияние на ответ на лечение. Кроме того, для мониторинга ответа на лечение и возможной токсичности АРВ-препаратов рекомендуется проведение отдельных лабораторных тестов. В таблице 4.10 представлены рекомендованные лабораторные тесты для скрининга на ВИЧ и мониторинга ВИЧ-инфекции, а также подходы к скринингу сопутствующих инфекций и НКЗ.

Таблица 4.10. Рекомендованные тесты для скрининга на ВИЧ и мониторинга ВИЧ-инфекции и подходы к скринингу сопутствующих инфекций и неконтагиозных заболеваний

| Фаза ведения ВИЧ | Рекомендовано | Желательно (при выполнении) |
|---|--|---|
| Установление диагноза ВИЧ-инфекции | Тестирование на ВИЧ (серологическое у взрослых и детей 18 месяцев и старше; РМД для детей до 18 месяцев) Количество клеток CD4 Скрининг симптомов ТБ | Серологический анализ на ВГВ (HBsAg) ^a Серологический анализ на ВГС Антиген криптококка - при уровне CD4 ≤ 100 клеток/мм ³ ^b Скрининг на ИППП Тест на беременность, для того чтобы оценить, необходимо ли приоритетное начало АРТ для предотвращения передачи ВИЧ ребенку Оценка серьезных неконтагиозных хронических заболеваний и сопутствующих состояний ^c |
| Контрольное обследование перед АРТ | Количество клеток CD4 (каждые 6-12 месяцев в ситуации, когда начало АРТ откладывается) | |
| Начало АРТ | | Определение уровня гемоглобина перед началом AZT ^d Тест на беременность Измерение артериального давления Сывороточный креатинин и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) перед началом TDF ^e Определение аланинаминотрансферазы перед лечением NVP ^f Исходный уровень клеток CD4 |
| Процесс проведения АРТ | Вирусная нагрузка ВИЧ (через 6 и 12 месяцев после начала АРТ, затем каждые 12 месяцев) Количество клеток CD4 (каждые 6 месяцев, пока пациенты находятся на постоянной АРТ) | Сывороточный креатинин и рСКФ - при лечении TDF ^g Тест на беременность, в особенности у женщин детородного возраста, не планирующих беременность и получающих лечение DTG или низкими дозами EFV |
| Предполагаемая неудача лечения | Сывороточный креатинин и рСКФ - при лечении TDF ^g Тест на беременность, в особенности у женщин детородного возраста, не планирующих беременность и получающих лечение DTG или низкими дозами EFV | Серологический анализ на ВГС (HBsAg) ^{h,g} (перед переходом на другую схему АРТ, если тестирование не проводилось или результат был отрицательным на исходном уровне, и после этого пациент не получал вакцинацию) |

^a По возможности тестирование на HBsAg следует проводить на исходном уровне с целью выявления лиц с коинфекцией ВИЧ и ВГВ, которые в связи с этим должны будут начать АРТ на основе TDF.

^b Можно предусмотреть в условиях высокой распространенности криптококковой антигемии (>3%).

^c Рассмотреть возможность обследования на наличие хронических заболеваний, которые могут повлиять на тактику ведения ВИЧ, таких как гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и ТБ, в соответствии с «Комплексом важнейших мер ВОЗ по борьбе с НЗЗ» (PEN), «Программой действий по проблемам психического здоровья» (mhGAP) или стандартными национальными протоколами (см. раздел 5.3 «Профилактика, скрининг и тактика ведения других сопутствующих заболеваний и постоянное наблюдение за людьми с ВИЧ-инфекцией»). Мониторинг может включать ряд тестов, в том числе определение уровня креатинина в сыворотке и оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), определение уровня фосфатов в сыворотке и анализы мочи на протеинурию и глюкозурию с помощью тест-полосок. В примечании к разделу 4.6.3 см. формулу вычисления рСКФ.

^d У детей и взрослых с высоким риском нежелательных явлений, ассоциирующихся с AZT (низкий уровень CD4 или низкий ИМТ).

^e У лиц с высоким риском нежелательных явлений, ассоциирующихся с TDF: с исходными заболеваниями почек, относящихся к старшей возрастной группе, с низким индексом массы тела (ИМТ), сахарным диабетом, гипертонией и сопутствующим использованием усиленных ИМ или препаратов с потенциальным нефротоксическим эффектом.

^f У лиц с высоким риском нежелательных явлений, ассоциирующихся с NVP, в частности, у пациентов, ранее не получавших АРТ, женщин с ВИЧ и количеством CD4 >250 клеток/мм³ и у лиц с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С (ВГС). При этом уровень печеночных ферментов имеет небольшое прогностическое значение при мониторинге токсичности NVP.

^g У лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, которые уже используют схему на основе TDF и у которых наблюдается неудача АРТ, применение этого НИОТ следует продолжать независимо от выбранной схемы второго ряда.

АРТ = антиретровирусная терапия, AZT = зидовудин, DTG = долутегавир, EFV = эфавиренз, рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации, РМД = ранняя младенческая диагностика, ВГВ = вирус гепатита В; HBsAg = поверхностный антиген вируса гепатита В, ВГС = вирус гепатита С, ИППП = инфекции, передающиеся половым путем, TDF = тенофовир.

4.5.2 Мониторинг ответа на АРТ и установление неэффективности лечения.

НОВОЕ

Рекомендации по стандартному мониторингу

Рутинный мониторинг вирусной нагрузки можно проводить через 6 месяцев, через 12 месяцев, а затем каждые 12 месяцев, если пациент на фоне АРТ находится в стабильном состоянии, для того чтобы синхронизировать этот мониторинг со стандартным мониторингом и извещением о результатах обследования^a (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

В условиях, когда возможен рутинный мониторинг вирусной нагрузки, можно прекратить мониторинг количества клеток CD4 при стабильном состоянии на фоне АРТ и неопределяемой вирусной нагрузке^b (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

^a Тестирование вирусной нагрузки следует проводить вскоре после начала АРТ (в течение 6 месяцев), через 12 месяцев и затем как минимум каждые 12 месяцев в целях выявления неудачи лечения. Если рутинное определение вирусной нагрузки невозможно, для диагностики неудачи лечения можно использовать уровень клеток CD4 и клинический мониторинг, с проведением целевого тестирования вирусной нагрузки для подтверждения вирусологической неудачи, как только это станет возможным.

^b Согласно ВОЗ, пациенты на фоне АРТ находятся в стабильном состоянии с учетом следующих критериев: АРТ в течение 1 года, отсутствие активных заболеваний или беременности, хорошее понимание необходимости пожизненного проведения терапии и доказательства успешного лечения (при двух определениях уровень вирусной нагрузки ниже 1000 копий/мл). В данном руководстве в разделе рекомендаций, касающихся предоставления медицинских услуг (глава 6 «Предоставление услуг»), используется дополнительный критерий: отсутствие нежелательных лекарственных реакций, требующих постоянного мониторинга, однако к данной рекомендации это не относится.

Рекомендации в связи с диагностикой неудачи лечения

Рекомендуется использовать вирусную нагрузку в качестве предпочтительного метода мониторинга, позволяющего установить и подтвердить неудачу лечения^a (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Если определение вирусной нагрузки у всех пациентов невозможно, для установления неудачи лечения следует использовать количество клеток CD4 и клинический мониторинг (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Вирусологическая неудача определяется как стойкое выявление вирусной нагрузки на уровне выше 1000 копий/мл (два последовательных измерения вирусной нагрузки в течение 3-месячного интервала с поддержкой приверженности между измерениями) как минимум через 6 месяцев после начала новой схемы АРТ.

Для определения вирусной нагрузки ВИЧ могут использоваться сухие мазки цельной крови венозного или капиллярного происхождения. Для определения вирусологической неудачи при использовании образцов сухих мазков крови пороговым значением считается 1000 копий/мл, как и при тестировании плазмы^a (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

НОВОЕ

^a Для тестирования вирусной нагрузки предпочтительными являются образцы плазмы. Сухие мазки крови рекомендуется использовать в ситуациях, как имеются логистические, инфраструктурные или технические препятствия, которые мешают рутинному проведению мониторинга вирусной нагрузки с использованием образцов плазмы.

Источник: «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Мониторинг состояния лиц, получающих АРТ, играет важную роль в обеспечении успешного лечения, выявлении проблем, связанных с приверженностью лечению, и установлении необходимости перехода на другие схемы АРТ в случае неудачи лечения. В 2013 году ВОЗ рекомендовала проведение тестирования вирусной нагрузки в качестве предпочтительного подхода к мониторингу в целях диагностики и подтверждения неудачи лечения АРВ-препаратами. Вирусная нагрузка, в отличие от клинического или иммунологического мониторинга, обеспечивает получение ранних и более точных указаний на неудачу лечения и необходимость перехода с препаратов первого ряда на препараты второго ряда, что способствует уменьшению вероятности накопления мутаций резистентности к лекарственным препаратам и улучшению клинических исходов (374). Измерение вирусной нагрузки, кроме того, может помочь в проведении дифференциации между неудачей лечения и низким уровнем приверженности терапии. Исследования показывают, что около 70% пациентов, получающих АРТ первого ряда, у которых первоначально имеет место высокая вирусная нагрузка, вновь достигают вирусологической супрессии после проведения вмешательств, направленных на повышение приверженности лечению (375); таким образом, недостаточная приверженность лечению в большинстве случаев оказывается причиной увеличения вирусной нагрузки. Кроме того, вирусная нагрузка может служить суррогатным показателем риска передачи инфекции и эффективности профилактических вмешательств как на индивидуальном уровне, в особенности у беременных женщин (376), так и на популяционном уровне (377).

Во многих национальных руководствах в настоящее время рекомендуется проведение либо направленного, либо рутинного мониторинга вирусной нагрузки, и многие страны находятся в процессе расширения масштабов доступа к этой тактике. Однако постоянный доступ к рутинному тестированию вирусной нагрузки остается ограниченным; это может рассматриваться как основная причина того, что частота неудачи лечения в условиях популяций с ограниченными ресурсами ниже, чем можно ожидать (378).

Рутинный или целевой мониторинг вирусной нагрузки при установлении неудачи лечения

Рутинный мониторинг вирусной нагрузки следует проводить через 6 месяцев, через 12 месяцев, а затем каждые 12 месяцев, если пациент на АРТ находится в стабильном состоянии, что позволит выявить неудачу лечения на ранних этапах и с большей точностью. Был проведен систематический обзор для оценки оптимального времени первичного и последующего тестирования вирусной нагрузки (380). Несмотря на очень низкое качество доказательств, относящихся к результатам этого обзора, клиническая группа по разработке руководства признала важность составления четких инструкций по времени тестирования вирусной нагрузки и сформулировала условную рекомендацию в целях синхронизации рутинного мониторинга вирусной нагрузки с рутинными мониторинговыми системами, опираясь на лучшую согласованность исходов, выполнимость и приемлемость (380).

В ситуациях ограниченного доступа к тестированию вирусной нагрузки для подтверждения предполагаемой на основании иммунологических или клинических критериев неудачи лечения следует использовать стратегию целевого тестирования вирусной нагрузки, что позволит избежать ненужного перехода на схемы АРТ второго ряда. Целевое тестирование вирусной нагрузки менее дорого, чем рутинное тестирование, однако, как и в случае клинического и иммунологического мониторинга, при этом имеется вероятность запоздалого перехода на АРТ второго ряда и последующего увеличения риска прогрессирования заболевания, селекции резистентности к АРВ-препаратам и передачи ВИЧ.

Порог определения вирусологической неудачи

Оптимальное пороговое значение определения вирусологической неудачи и перехода на другие схемы АРТ не установлено. ВОЗ рекомендует использовать пороговое значение 1000 копий/мл, основываясь на том факте, что риск передачи ВИЧ и прогрессирования заболевания очень низок, когда вирусная нагрузка ниже 1000 копий/мл (381–383), и что ниже этого порогового уровня на фоне эффективного лечения могут иметь место небольшие отклонения уровня вирусной нагрузки или небольшая

Таблица 4.11. Определения В03 для клинической, иммунологической и вирусологической неудачи для решения вопроса о смене схем АРТ

| Неудача | Определение | Комментарии |
|--|---|--|
| Клиническая неудача | <p>Adults and adolescents Впервые выявленные или рецидивирующие клинические явления, указывающие на тяжелый иммунодефицит (состояние 4-й клинической стадии по В03)^a после 6 месяцев эффективной терапии.</p> <p>Дети Впервые возникшие или рецидивирующие клинические явления, указывающие на крайне тяжелый или тяжелый иммунодефицит (клиническая стадия 3-4 по В03, клинические состояния, за исключением ТБ) после 6 месяцев эффективной терапии.</p> | <p>Это состояние необходимо дифференцировать от воспалительного синдрома иммунного восстановления, наблюдающегося после начала АРТ.</p> <p>У взрослых на неудачу лечения могут указывать также некоторые заболевания, соответствующие клинической стадии 3 (легочный ТБ и некоторые тяжелые бактериальные инфекции)^a</p> |
| Иммунологические критерии неудачи лечения | <p>Взрослые и подростки Количество CD4 на уровне 250 клеток/мм³ и ниже после появления клинических признаков неудачи лечения^b или Персистирующий уровень CD4 < 100 клеток/мм³</p> <p>Дети <i>До 5 лет</i> персистирующий уровень CD4 < 200 клеток/мм³ <i>Старше 5 лет</i> персистирующий уровень CD4 < 100 клеток/мм³</p> | <p>При отсутствии признаков сопутствующей или недавно перенесенной инфекции, вызывающей транзиторное снижение уровня CD4.</p> <p>Современные клинические и иммунологические критерии В03 обладают низкой чувствительностью и положительной предиктивной ценностью для установления лиц с вирусологической неудачей. В настоящее время не существует альтернативных определений неудачи лечения и валидированного альтернативного определения иммунологической неудачи.</p> |
| Вирусологическая неудача | Вирусная нагрузка выше 1000 копий/мл по данным двух последовательных измерений вирусной нагрузки в течение 3 месяцев с поддержкой приверженности после первого тестирования вирусной нагрузки. | Прежде чем можно будет сделать вывод о неэффективности схемы лечения, пациент должен получать АРТ как минимум в течение 6 месяцев. |

^a См. перечень клинических состояний, ассоциирующихся с очень тяжелым или тяжелым заболеванием ВИЧ с иммунодефицитом, в приложении 10.

^b В предыдущей версии руководства иммунологическая неудача определялась на основании снижения уровня CD4 по отношению к исходному уровню, что теперь неприменимо в контексте не зависящего от уровня CD4 начала лечения. Критерий, основывающийся на количестве CD4 250 клеток/мм³ и ниже после появления клинических признаков неудачи лечения, получен при анализе данных пациентов из Уганды и Зимбабве (379).

интермиттирующая вирусемия (50-1000 копий/мл), не вызывающие повышения риска неудачи лечения (384). Большинство стандартных методов тестирования вирусной нагрузки с использованием плазменных образцов обладают достаточной диагностической точностью на этом пороговом уровне. Ранее упоминавшиеся сомнения относительно чувствительности образцов сухих мазков крови были разрешены в ходе систематического обзора, проведенного при составлении настоящего руководства.

Установление неудачи лечения при отсутствии мониторинга вирусной нагрузки

В тех случаях, когда мониторинг вирусной нагрузки невозможен, рекомендуется проведение клинического мониторинга и мониторинга CD4. Однако иммунологические и клинические критерии обладают низкой чувствительностью и специфичностью при выявлении неудачи лечения, в особенности при высоком уровне клеток CD4, поэтому еще предстоит определить более точные иммунологические критерии (385). При отсутствии лучших критериев прогнозирования неудачи лечения важно использовать количество клеток CD4 и данные клинической оценки для установления пациентов с наивысшим риском прогрессирования заболевания и смертности.

В предыдущей версии руководства иммунологическая неудача определялась на основании снижения уровня CD4 по отношению к исходному уровню, что теперь неприменимо в контексте не зависящего от уровня CD4 начала лечения. Признавая ограничения существующих критериев, авторы некоторых исследований предлагают альтернативные подходы, включая однократную регистрацию CD4 на уровне 250 клеток/мм³ и ниже после клинической неудачи (379) и использование графиков риска, основывающихся на уровне CD4, с оптимальными пороговыми значениями, определяющими необходимость направленного тестирования вирусной нагрузки (386). Такие методики должны быть валидированы в других ситуациях.

По данным когортного анализа, обновленных в процессе пересмотра данных рекомендаций (387), при изучении риска смертности в связи с количеством клеток CD4 у детей была подтверждена обоснованность существующих пороговых значений CD4 и выделена группа младенцев и детей с неудачей АРТ и наивысшим риском смертности (годовой риск смертности более 5%). С момента опубликования руководства 2013 года в крупном рандомизированном контролируемом исследовании у детей (174) было показано, что мониторинг CD4 обеспечивает практическое преимущество перед клиническим мониторингом после первого года АРТ и что нарушение роста детей является чувствительным индикатором неудачи лечения. Взаимосвязь между плохой прибавкой массы тела и ростом риска смерти была описана в крупном обсервационном наборе данных (388), где подчеркнута значимость мониторинга роста в рамках стандартного клинического обследования ВИЧ-инфицированных детей (см. раздел 4.3.4 «Когда начинать АРТ у детей младше 10 лет») и отмечено, что потеря или плохая прибавка массы тела являются потенциальными признаками неудачи лечения.

Прекращение мониторинга CD4 при появлении возможности тестирования вирусной нагрузки

В недавно проведенных исследованиях показано, что в ситуациях, когда тестирование вирусной нагрузки общедоступно, и пациент находится в состоянии вирусологической супрессии, долгосрочный мониторинг количества CD4 клеток не дает существенной дополнительной информации, и прекращение определения CD4 в рамках мониторинга позволит достичь существенной экономии затрат. Во многих странах стандартный мониторинг уровня CD4 стал проводиться с меньшей частотой или был прекращен как у лиц, находящихся в стабильном состоянии на фоне АРТ, так и в случаях, когда для мониторинга ответа на АРТ и выявления потенциальной вирусологической неудачи используется исключительно показатель вирусной нагрузки.

В систематическом обзоре представлено 13 исследований, проведенных в Азии, Африке, Европе, Соединенных Штатах Америки и Австралии, в которых обнаружено, что снижение количества клеток CD4 у взрослых и у детей, находящихся в состоянии вирусологической супрессии на фоне АРТ, наблюдается редко и представляет собой в основном преходящее событие, объясняющееся по большей части факторами, не связанными с ВИЧ, в частности, сопутствующей иммуносупрессивной терапией. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у лиц, находящихся в стабильном состоянии на фоне АРТ и проходящих вирусологический мониторинг, стандартный мониторинг с использованием CD4 следует прекратить (383). Дополнительным доводом в пользу этой рекомендации служит существенная экономия затрат, которая может быть достигнута при прекращении рутинного мониторинга уровня CD4 (389-391), и данные моделирования. Последние данные говорят о том, что тестирование вирусной нагрузки экономически выгодно у стабильных пациентов, если оно проводится в рамках комплекса мероприятий, включающего менее частые визиты в клинику и прекращение мониторинга уровня CD4 (см. главу 6 «Предоставление услуг»).

Важно заметить, что данные, касающиеся детей, ограничивались всего одним исследованием, в котором вероятность снижения CD4 была наименьшей (2,8%) у детей старше 2 лет со слабой или отсутствующей иммуносупрессией (392). У детей младше этого возраста мониторинг уровня CD4 все же может быть обоснован.

Вирусная нагрузка при оценке риска передачи инфекции

В некоторых клинических ситуациях тестирование вирусной нагрузки может иметь дополнительную ценность при оценке риска передачи ВИЧ. Это особенно справедливо в случаях беременных женщин,

когда в отсутствие АРТ вирусная нагрузка пропорциональна риску передачи инфекции от матери плоду (393). Несмотря на то, что АРТ значительно снижает риск передачи инфекции, связь между вирусной нагрузкой и передачей инфекции сохраняется и на фоне терапии. В данном руководстве предлагается проведение усиленной младенческой профилактики с использованием AZT совместно с NVP в качестве средства снижения риска передачи инфекции у младенцев группы высокого риска (394). Несмотря на то, что риск может быть определен при помощи клинических критериев, вирусная нагрузка служит наилучшим фактором, определяющим опасность заражения. Возможность проведения вмешательства и потенциального предотвращения инфекции у младенца является серьезным обоснованием приоритетного внедрения тестирования вирусной нагрузки у женщин во время беременности и в период, близкий к родоразрешению.

Использование сухих мазков крови для мониторинга вирусной нагрузки

Сухие мазки крови служат для расширения степени охвата и доступности тестирования вирусной нагрузки, в особенности в отдаленных и сельских районах, где подготовка и транспортировка образцов плазмы затруднена из-за требований к холодной цепи и отсутствия персонала, обученного проводить венопункцию и центрифугирование плазмы. В нескольких странах начато внедрение методики использования СМК для тестирования вирусной нагрузки в соответствии с протоколами, рекомендованными производителями, несмотря на то, что это использование не соответствует инструкции; образцы СМК широко используются для РМД с проведением качественного тестирования нуклеиновых кислот и сопровождается широкой приемлемостью.

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) отмечено, что при использовании образцов СМК для выявления неэффективности лечения может потребоваться более высокое пороговое значение, с учетом неопределенности относительно точности образцов СМК при тестировании вирусной нагрузки, не достигающей 1000 копий/мл.

В систематическом обзоре представлено 43 исследования тестирования вирусной нагрузки, в которых образцы СМК сравнивались с образцами плазмы. Результаты при использовании образцов СМК в целом обладали приемлемой чувствительностью и специфичностью при установлении факта вирусологической неудачи в сравнении с референтным стандартом того же анализа с использованием соответствующих образцов плазмы: наиболее часто используемые технологии в качестве порогового значения принимали уровень 1000 копий/мл (см. таблицу 4.12) (395). Следует, однако, заметить, что на момент, когда проводилась данная оценка (до июня 2015 года), оказалось, что некоторые виды анализов обладают низкой чувствительностью; проведения таких тестов следует избегать. Хотя снижение чувствительности означает, что образцы плазмы предпочтительны для тестирования вирусной нагрузки, моделирование свидетельствует о том, что, если вирусная нагрузка при использовании образцов СМК может осуществляться

Таблица 4.12. Результаты проведения анализа с использованием СМК или плазмы при пороговом значении вирусной нагрузки 1000 копий/мл

| Неудача | Abbott RealTime | Biocentric Charge Virale | bioMerieux Nucleisens | Roche TaqMan FVE | Roche TaqMan SPEX | Siemens kPCR |
|--|-----------------|--------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| Чувствительность^a (95% доверительный интервал [ДИ]) | 95% (82–99%) | 95% (71–99%) | 84% (79–89%) | 85% (77–91%) | 99% (97–100%) | 91% (69–98%) |
| Специфичность^a (95%-ный ДИ) | 92% (79–97%) | 55% (35–74%) | 95% (86–98%) | 94% (85–98%) | 44% (18–74%) | 88% (75–94%) |

^a Объединенные оценки чувствительности и специфичности на основании опубликованных данных до июня 2015 года (395)..

с достаточной чувствительностью и специфичностью (>85%), то затраты и результаты не различаются. В другой работе с использованием моделирования, проводившейся в рамках обоснования рекомендаций данного руководства, показано, что тестирование вирусной нагрузки с использованием СМК характеризуется экономической эффективностью в процессе определения факта вирусологической неудачи при пороговом значении 1000 копий/мл и при уровне точности, отмеченном в метаанализе, где этот тест применялся в качестве обоснования дифференцированной тактики ведения (в частности, менее частых визитов в клинику для лиц, находящихся в стабильном состоянии, как это обсуждалось в главе 6 «Предоставление услуг») (396).

Важным ограничением доказательств в пользу применения образцов СМК при тестировании вирусной нагрузки является то, что в большинстве исследований, включенных в обзор, использовались образцы венозной крови, изготовленные в лаборатории при помощи прецизионных пипеток для распределения крови по фильтровальной бумаге, а не образцы, полученные в клинических условиях. Кроме того, при использовании образцов плазмы для мониторинга вирусной нагрузки на точность результатов может влиять неполноценность холодовой цепи. Необходимы исследования, направленные на проверку результатов использования образцов СМК в условиях рутинной реализации программы, с особым вниманием к подготовке образцов, которая должна проводиться менее подготовленным персоналом и с использованием различных типов фильтровальной бумаги.

Вопросы реализации рекомендаций

Доступность АРТ для всех возрастных групп должна являться приоритетным направлением деятельности; недостаточные возможности тестирования в рамках мониторинга ответа на лечение не должны становиться препятствием для начала АРТ. Если возможности тестирования вирусной нагрузки ограничены, следует вводить его поэтапно. Примерами поэтапного подхода являются:

- использование вирусной нагрузки первоначально в качестве целевого теста для подтверждения неудачи лечения;
- эффективное использование существующих систем забора и транспортировки СМК для диагностики у детей с целью развертывания системы тестирования вирусной нагрузки в условиях учреждений охраны здоровья матери и ребенка;
- приоритетное тестирование вирусной нагрузки у беременных и кормящих грудью женщин, в особенности в период, близкий к родоразрешению, поскольку стойкая вирусологическая супрессия играет решающую роль в предотвращении передачи инфекции ребенку, а документированная высокая вирусная нагрузка в период родоразрешения является показанием для проведения усиленной младенческой профилактики;
- предпочтительное проведение тестирования вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей, у которых критерии, основывающиеся на уровне CD4, особенно малоинформативны, и в свете ограниченных возможностей лекарственной терапии, приемлемых для пожизненного лечения; кроме того, отмечено, что у младенцев, получавших АРТ при лечении матери и/или постнатальную профилактику, имеет место высокий риск заражения и селекции резистентных вариантов ВИЧ (343), в результате чего на ранних этапах наблюдается повышенный риск неудачи лечения, особенно если они получают схемы на основе ННИОТ;
- учет необходимости более частого тестирования вирусной нагрузки у подростков, которые имеют наиболее высокий риск резистентности к анти-ВИЧ препаратам и у которых мониторинг приверженности может быть особенно проблематичным в тех условиях, когда мониторинг вирусной нагрузки широко доступен; и
- обеспечение адекватной подготовки медицинских работников для проведения своевременного тестирования вирусной нагрузки и осуществления надлежащих клинических мероприятий в случае высокой вирусной нагрузки, в частности, усиленной поддержки приверженности и возможной смены схемы лечения.

Мнения, высказанные в ходе совещания с представителями общественности в рамках подготовки данного руководства, подчеркивают значимость повышения уровня знаний о тестировании вирусной

нагрузки (5). В целом понятно, что доступность тестирования вирусной нагрузки дает возможность понять, контролировать и мотивировать приверженность, а также контролировать статус ВИЧ-инфекции. Консультации по вопросу приверженности лечению должны касаться значения выявляемой и невыявляемой вирусной нагрузки, в особенности в тех условиях, когда успех лечения до этого описывался только с точки зрения повышения уровня клеток CD4.

Подсчет количества клеток CD4 при мониторинге АРТ следует прекратить только при условии, что будет обеспечен мониторинг вирусной нагрузки. Измерение количества CD4 по-прежнему играет важную роль в оценке исходного риска прогрессирования заболевания, в особенности у лиц с выраженными признаками заболевания, при принятии решений относительно начала и прекращения профилактики ОИ и определении приоритетности решений в отношении начала АРТ в ситуациях, когда всеобщее лечение невозможно. Измерение количества клеток CD4 может также иметь значение для людей, у которых АРТ оказывает неэффективной.

Стратегии тестирования вирусной нагрузки с целью выявления или подтверждения неудачи лечения и перехода на другую схему АРТ у взрослых людей, подростков и детей приведены в приложении 12.

Основные пробелы в научных исследованиях

Несмотря на непрерывные усилия, направленные на повышение доступности тестирования вирусной нагрузки, известно, что в некоторых ситуациях тестирование вирусной нагрузки может в течение некоторого времени оставаться проблематичным. В таких ситуациях существует необходимость дальнейшей оценки точности альтернативных клинических и иммунологических стратегий, позволяющих прогнозировать вирусологическую неудачу.

4.5.3 Мониторинг резистентности к АРВ-препаратам

Современные подходы к тестированию резистентности остаются слишком дорогостоящими и сложными для повсеместного использования в рамках системы общественного здравоохранения; в настоящее время ВОЗ не рекомендует рутинное тестирование резистентности при выборе схемы АРТ.

В некоторых странах тестирование резистентности используется при принятии решений в отношении лечения. ВОЗ признает ценность тестирования резистентности у отдельных пациентов в таких ситуациях, при условии что доступны адекватные возможности лечения и в регионе имеются эксперты, способные адекватно интерпретировать полученные результаты.

В качестве основы для принятия решений на уровне популяции ВОЗ рекомендует проводить рутинный надзор за резистентностью к анти-ВИЧ препаратам (ВИЧ-ЛР) популяциях, начинающих АРТ, и в популяциях, получающих АРТ в течение 12 месяцев и свыше 48 месяцев. Результаты этих опросов подтверждают обоснованность выбора рекомендованной АРТ первого и второго ряда, а также доконтактной и постконтактной профилактики (397).

Возникновение ВИЧ-ЛР в подвергаемых лечению популяциях ассоциируется с различными факторами, относящимися к лечению пациентов (и вирусологической супрессии через 12 месяцев), поведению пациентов (приверженности) и управлению на клиническом уровне и на уровне программы (удержание на АРТ первого ряда, обеспечение лекарственными препаратами и управление поставками АРВ-препаратов).

Многие факторы ассоциируются с возникновением ВИЧ-ЛР. В целом эти факторы могут быть разделены на три категории: 1) факторы вируса (подтип ВИЧ, способность к репликации и исходные полиморфизмы); 2) факторы, связанные с лекарственным препаратом (активность препарата, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, толерантность и генетические барьеры резистентности); и 3) программные факторы (приверженность назначенной АРТ, непрерывность поставок лекарственного препарата и удержание пациентов в системе лечения). Несмотря на то, что вирусные и лекарственные факторы часто находятся вне контроля административных органов здравоохранения и руководителей программы, мониторинг программных факторов АРТ может подготовить АРТ-клиники и специалистов,

планирующих национальные программы, к ситуациям, которые могут благоприятствовать развитию вирусологической неудачи на популяционном уровне и/или возникновению резистентности. После того как такие ситуации будут определены, можно будет внедрить мероприятия клинического или программного уровня, которые будут направлены на оптимизацию лечения пациентов при максимально возможном снижении риска развития предотвратимой ВИЧ-ЛР.

ВОЗ рекомендует ввести меры по профилактике ВИЧ-ЛР в национальные программы борьбы с ВИЧ посредством ежегодного мониторинга ранних предупреждающих индикаторов (РПИ) и внедрения надзора за ВИЧ-ЛР (см. раздел 7.6.2 «Контроль лекарственной резистентности»).

Методы оценки приверженности АРТ, основывающиеся на количестве назначений или таблеток, являются объективными параметрами, рассчитываемыми на основании рутинных аптечных данных и, как было показано, позволяющими прогнозировать вирусологические исходы и лекарственную резистентность (398).

В рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что у пациентов с вирусологической неудачей селекция ВИЧ-ЛР имеет место как минимум в 70% случаев (399), при этом в некоторых исследованиях на момент начала АРТ признаков резистентности не отмечается (400). Во многих исследованиях показано развитие ВИЧ-ЛР у значительной части пациентов с подтвержденной вирусологической неудачей (401-404).

Можно было бы оценить рекомендуемые РПИ посредством рутинных программных данных. Глобальные цели служат поддержкой индикаторов. Анализ индикаторов и планы действия, основывающиеся на результатах этой оценки, служат обоснованием мер по оптимизации лечения ВИЧ и сведению к минимуму частоты возникновения ВИЧ-ЛР. Дальнейшие сведения по мониторингу ВИЧ-ЛР приводятся в разделе 7.6.2 «Контроль лекарственной резистентности».

4.6 Мониторинг и замена препаратов в связи с токсическим действием АРВ-препаратов

4.6.1 Руководящие принципы

- Доступность лабораторного мониторинга не является обязательным фактором при начале АРТ.
- У лиц, получающих АРТ, может быть использован лабораторный мониторинг безопасности и токсичности, основывающийся на наблюдаемых симптомах.

4.6.2 Основные типы токсичности АРВ-препаратов

По данным на 2013 год, в этом руководстве рекомендуется основанный на симптомах подход к лабораторному мониторингу безопасности и токсичности схем АРТ. В это же время у определенных групп людей высокого риска, получающих определенные препараты, рекомендуется (хотя и не требуется) проведение определенных лабораторных тестов мониторинга токсичности АРВ-препаратов. В таблице 4.13 перечислены основные типы токсических эффектов и соответствующие факторы риска основных АРВ-препаратов.

Мониторинг токсических эффектов лекарственных препаратов с использованием симптомного подхода требует дальнейшего изучения в целях оптимизации исходов лечения. Кроме того, необходимы дополнительные данные, которые позволят определить, необходим ли рутинный лабораторный мониторинг некоторых типов токсичности (например, мониторинг функции почек у лиц, использующих TDF) для всех пациентов или только для лиц группы риска. В целом в случае возникновения тяжелых или угрожающих жизни токсических эффектов применение АРТ следует прекратить до момента разрешения симптомов, когда появится возможность безопасно перейти на заместительную схему.

Информация о системном подходе к мониторингу токсичности АРВ-препаратов приведена в разделе

Таблица 4.13. Виды токсичности, связанной с приемом АРВ-препаратов первого, второго и третьего ряда

| АРВ-препарат | Основные типы токсичности | Факторы риска | Предлагаемая тактика ведения |
|--------------|--|---|---|
| ABC | Реакция гиперчувствительности | Наличие аллеля HLA-B*5701 | Не использовать ABC в присутствии аллеля HLA-B*5701. Заменить на AZT или TDF. |
| ATV/r | Электрокардиографические отклонения (удлинение интервалов PR и QRS) | Лица с исходным нарушением сердечной проводимости Сопутствующее применение других препаратов, способных удлинять интервал PR или QRS Врожденный синдром длинного QT-интервала | Использовать с осторожностью у лиц с исходно существовавшим нарушением проводимости или у пациентов, одновременно получающих препараты, способные увеличивать продолжительность интервалов PR или QRS |
| | Непрямая гипербилирубинемия (клиническая желтуха) | Наличие аллеля уритиндифосфат (УДФ)-глюкуронозилтрансферазы 1A1*28 (UGT1A1*28) | Этот феномен является доброкачественным с клинической точки зрения, однако потенциально заслуживающим внимания. Замена только в случае недостаточной приверженности |
| | Нефролитиаз | Нефролитиаз в анамнезе | Заменить на LPV/r или DRV/r Если усиленные ИП противопоказаны, и НИИОТ в составе АРТ первого ряда оказались неэффективными, рассмотреть возможность замены на ингибиторы интегразы |
| AZT | Тяжелая анемия, нейтропения | Количество CD4 \leq 200 клеток/мм ³ | Заменить на TDF или ABC. Рассмотреть возможность использования низких доз зидовудина (405). |
| | Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом Липодистрофия Липодистрофия Миопатия | ИМТ > 25 (или масса тела > 75 кг) Пролонгированная экспозиция НИИОТ | Заменить на TDF или ABC. |
| DTG | Гепатотоксичность Реакции гиперчувствительности | Сопутствующая инфекция гепатитом В или С Заболевание печени | Если DTG используется в составе АРТ первого ряда и имеют место реакции гиперчувствительности, заменить на препарат другого терапевтического класса (EFV или усиленные ИП). |
| DRV/r | Гепатотоксичность | Исходное заболевание печени Коинфекция ВГВ или ВГС Сопутствующее применение гепатотоксичных препаратов | Заменить на ATV/r или LPV/r При использовании в составе АРТ третьего ряда возможности ограничены. В случае возникновения реакций гиперчувствительности - замена на препарат другого терапевтического класса |
| | Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности | Аллергия на сульфонамиды | |
| EFV | Стойкое токсическое влияние на центральную нервную систему (головокружение, бессонница, нарушение сна) или психические симптомы (тревога, депрессия, спутанность сознания) | Depression or other mental disorder (previous or at baseline) | При наличии симптомов со стороны ЦНС вводить препарат в ночное время. Рассмотреть возможность использования EFV в низкой дозе (400 мг в сутки) или замену на NVP или ингибитор интегразы (DTG), если EFV 400 мг не позволяет эффективно бороться с симптомами. |
| | Судороги | Судороги в анамнезе | При тяжелой гепатотоксичности или реакциях гиперчувствительности заменить на другой терапевтический класс (ингибиторы интегразы или усиленные ИП) |
| | Гепатотоксичность | Исходное заболевание печени Коинфекция ВГВ или ВГС Сопутствующее применение гепатотоксичных препаратов | |
| | Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности | Фактор(ы) риска неизвестны | |

Table 4.13. (continued)

| ARB-препарат | Основные типы токсичности | Факторы риска | Предлагаемая тактика ведения |
|--------------|--|---|--|
| EFV | Гинекомастия | Фактор(ы) риска неизвестны | Заменить на NVP или другой терапевтический класс (ингибиторы интегразы или усиленные ИП). |
| ETV | Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности | Фактор(ы) риска неизвестны | Заменить на другой терапевтический класс (ингибиторы интегразы или усиленные ИП). |
| LPV/r | Электрокардиографические отклонения (удлинение интервалов PR и QRS, пируэтная тахикардия) | Лица с исходным нарушением сердечной проводимости Сопутствующее применение других препаратов, способных удлинять интервал PR или QRS Врожденный синдром длинного QT-интервала Гипокалиемия | Использовать с осторожностью у лиц с исходно существовавшим нарушением проводимости или у пациентов, одновременно получающих препараты, способные увеличивать продолжительность интервалов PR или QRS |
| | Гепатотоксичность | Исходное заболевание печени Коинфекция ВГВ или ВГС Сопутствующее применение гепатотоксичных препаратов | Если LPV/r используется в составе АРТ первого ряда у детей, заменить на NVP или RAL у детей до 3 лет и EFV у детей 3 лет и старше. У детей старше 6 лет может использоваться ATV. Если LPV/r используется в составе АРТ второго ряда у взрослых, и при АРТ первого ряда у пациента имела место неэффективность лечения ННИОТ, рассмотреть возможность применения ингибиторов интегразы. |
| | Панкреатит | Выраженная стадия ВИЧ-инфекции Злоупотребление алкоголем | |
| | Дислипидемия | Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ожирение и диабет | Заменить на другой терапевтический класс (ингибиторы интегразы). |
| | Диарея | | Заменить на ATV/r, DRV/r или ингибиторы интегразы |
| NVP | Гепатотоксичность Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона | Исходное заболевание печени Коинфекция ВГВ или ВГС Сопутствующее применение гепатотоксичных препаратов Исходный высокий уровень CD4 (количество CD4 >250 клеток/мм ³ у женщин или >400 клеток/мм ³ у мужчин) | Если гепатотоксичность выражена слабо, рассмотреть возможность замены на EFV, в том числе у детей 3 лет и старше При тяжелой гепатотоксичности или реакциях гиперчувствительности, а также у детей до 3 лет заменить на другой терапевтический класс (ингибиторы интегразы или усиленные ИП). |
| RAL | Рабдомиолиз, миопатия, миалгия | Сопутствующее использование других лекарственных препаратов, вызывающих увеличение риска миопатии и рабдомиолиза, включая статины | Заменить на другой терапевтический класс (этравирин, усиленные ИП). |
| | Гепатит и печеночная недостаточность Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности | Фактор(ы) риска неизвестны | |

Table 4.13. (continued)

| ARB-препарат | Основные типы токсичности | Факторы риска | Предлагаемая тактика ведения |
|--------------|--|--|--|
| TDF | Хроническая болезнь почек Острая почечная недостаточность и синдром Фанкони | Исходное заболевание почек Возраст старше 50 лет ИМТ <18,5 (или низкая масса тела <50 кг), в особенности у женщин Нелеченный диабет Нелеченная гипертензия Сопутствующее использование нефротоксичных препаратов или усиленных ИП | Заменить на AZT или ABC. Не начинать лечение TDF при рСКФ <50 мл/мин, неконтролируемой гипертензии, нелеченном диабете или в присутствии почечной недостаточности |
| | Снижение минеральной плотности костей | Остеомаляция в анамнезе (у взрослых) и рахит (у детей) и патологические переломы Факторы риска остеопороза или потери минеральной плотности костей Дефицит витамина D | |
| | Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом | Длительное использование аналогов нуклеозидов Ожирение Болезнь печени | |

ABC = абакавир, ATV = атазанавир, AZT = зидовудин, ЦНС = центральная нервная система, DRV = дарунавир, DTG = долутегравир, EFV = эфавиренз, рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации, ВГВ = вирус гепатита В, ВГС = вирус гепатита С, LPV = лопинавир, ННИОТ = ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, NVP - неврирапин, ИП = ингибитор протеазы, r = ритонавир, RAL = ралтегравир, TDF = тенофовир.

4.6.3 Мониторинг токсичности TDF

Мониторинг токсичности TDF у взрослых

Токсическое воздействие TDF на почки характеризуется дисфункцией клеток проксимальных канальцев, которая может ассоциироваться с острой почечной недостаточностью или хронической болезнью почек, а также со снижением минеральной плотности костной ткани (406, 407). Однако частота клинически значимых токсических эффектов в отношении почек при применении TDF в рандомизированных контролируемых исследованиях очень низка; повышение уровня креатинина 3–4-й степени наблюдалось менее чем у 1% пациентов (408–410). В 2015 году в систематическом обзоре токсических эффектов TDF (411) было показано, что TDF ассоциируется в целом с меньшим числом случаев отмены лечения и меньшим числом случаев отмены в связи с нежелательными явлениями, нежели AZT и d4T. Тем не менее опасения относительно токсичности TDF сохраняются. В обзоре показано, что применение TDF ассоциируется с небольшим снижением рСКФ¹ и клиренса креатинина и снижением минеральной плотности костной ткани в бедренной кости и позвоночнике, а также с повышением уровня креатинина в сыворотке. Систематический обзор показал, что TAF ассоциируется с меньшим уровнем смертности, меньшим числом случаев отмены лечения в целом и в связи с нежелательными реакциями и значительно более высоким значением рСКФ через 48 недель на фоне TAF (412).

В апреле 2016 года FDA Соединенных Штатов Америки одобрило препарат TAF – экспериментальное пролекарство TDF с меньшей дозой активного ингредиента, однако доступность его пока крайне ограничена. В систематическом обзоре подчеркивается необходимость дальнейшего мониторинга,

¹ При использовании для оценки формулы Кокрофта-Гола (CG) или формулы из исследования «Модификация диеты при заболеваниях почек» (MDRD) Формула CG: рСКФ = 140 – возраст (лет) × масса тела (кг) × 0,85 (для женщин) / (72 × сывороточный Кр в мг/дл); <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. Формула MDRD: рСКФ = 175 × (Сывороточный Кр)–1,154 × (Возраст)–0,203 × (1,212, если пациент негроидной расы) × (0,742 для женщин); http://touchcalc.com/e_gfr.

который позволит определить, происходит ли стабилизация рСКФ после 48 недель лечения TDF. В одном исследовании отмечено, что после раннего изменения рСКФ после начала лечения происходит стабилизация этого показателя (413). Однако комбинированная оценка показателей, полученных в когортах, наблюдавших в течение более длительного периода времени, показала, что на протяжении длительного периода сохраняется тенденция к непрерывному снижению рСКФ. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят установить, является ли повреждение почек обратимым после прекращения лечения TDF (414-416). В целом частота хронической болезни почек у пациентов, получающих TDF, оставалась небольшой, а риск острого повреждения почек был крайне мал (417-420). Полученные доказательства свидетельствуют о том, что в целом улучшение функции почек в связи с проведением АРТ может преобладать над риском токсического влияния на почки при использовании TDF у ВИЧ-инфицированных лиц, у которых отсутствует вторичное заболевание почек или факторы риска.

Уровень креатинина в сыворотке и показатели клубочковой фильтрации не всегда позволяют адекватно оценить повреждение канальцев. Наилучший показатель для мониторинга обусловленного TDF токсического действия на почки еще предстоит определить; лабораторный мониторинг с использованием анализа на креатинин не является обязательным при начале лечения TDF. Однако рекомендуется выявлять и ограничивать дальнейшее прогрессирование повреждения почек у лиц группы высокого риска. Основными факторами риска обусловленного TDF повреждения почек служат исходное заболевание почек; возраст более 50 лет; низкая масса тела (<50 кг), в особенности у женщин; нелеченная гипертензия и сахарный диабет. Использование TDF одновременно с другими нефротоксичными препаратами, в том числе безрецептурными, нестероидными противовоспалительными средствами, усиленными ИП и ледипасвиром (противовирусным препаратом прямого действия [ПППД] для лечения инфекции вирусом гепатита С) сопровождается первоначальным ухудшением почечной функции. Это ухудшение может быть более выраженным, если TDF применяется в комбинации с ATV/r, в сравнении с использованием комбинации с LPV/r (420). Лица с исходным нарушением рСКФ (<50 мл/мин) не должны начинать терапию TDF.

Во многих странах рекомендовано проведение мониторинга клиренса креатинина, однако невозможность осуществления такого мониторинга не должна становиться препятствием для начала терапии TDF. В систематическом обзоре (421) изучен вопрос о том, является ли анализ мочи при помощи тест-полосок эффективным вмешательством для оценки снижения функции почек или дисфункции проксимальных канальцев в условиях отсутствия стандартной лаборатории. Кроме того, рассмотрены данные сравнения результатов определения уровня глюкозы или альбуминовых белков при помощи тест-полосок. Не получено данных, которые бы служили основой для практических рекомендаций по оценке точности тест-полосок для определения уровня глюкозы в моче с целью выявления токсического воздействия на почки у пациентов с ВИЧ, получающих TDF, при отсутствии лабораторных возможностей. Кроме того, косвенные данные свидетельствуют о низкой чувствительности определения протеинурии при помощи тест-полосок с целью выявления повреждения почек в рамках рутинного мониторинга (422). Использование рСКФ, альбумин-креатининового коэффициента и соотношения альбумин/белок и тестов на низкомолекулярные белки в образцах мочи отражено в документальных доказательствах, однако до сих пор неясно, каким образом эти тесты связаны с клинически значимыми целевыми состояниями, относящимися к токсическому действию TDF, и связаны ли вообще (423). Нет возможности дать рекомендации относительно стратегии мониторинга токсического действия TDF на почки на местах с использованием тест-полосок для анализа мочи (424).

Мониторинг токсичности TDF у детей и подростков

В систематическом обзоре показано, что токсическое действие TDF на детей и подростков, вероятно, сходно с эффектом у взрослых (411). Данные, однако, пока недостаточны, и токсичность в отношении почек и костей у растущих детей и подростков остается серьезной проблемой. В контексте отсутствия лекарственных форм для использования у детей следует предусмотреть более активный мониторинг токсичности TDF, в том числе у маленьких детей и подростков с низкой массой тела, которые используют разделенные таблетки для взрослых (321).

В большинстве случаев проведение биоэнергетической рентгеновской абсорбциометрии невозможно, однако в период, пока подростки и дети получают TDF, рекомендуется тщательный мониторинг их роста

(328). Если возможно тестирование уровня фосфатов в сыворотке, то методом экстраполяции можно предположить снижение минеральной плотности костной ткани при низком содержании фосфатов в сыворотке. Для снижения токсичности крайне важно дальнейшее повышение точности дозировок у детей и подростков (329) (см. приложение 11: «Дозировки рекомендуемых антиретровирусных препаратов»).

Клинические аспекты

- Лабораторный скрининг не является обязательным при начале лечения TDF.
- Для оценки гипертензии следует использовать рутинный мониторинг артериального давления.
- Если тестирование на креатинин является общедоступным, то перед началом применения схемы лечения на основе TDF следует провести измерение рСКФ на исходном уровне.
- Не следует начинать терапию TDF, если уровень рСКФ ниже 50 мл/мин, или же имеются неконтролируемая гипертензия, сахарный диабет или почечная недостаточность.
- Следует провести скрининг и коррекцию сопутствующих факторов риска, таких как гипертензия или сахарный диабет, и мониторинг их на фоне лечения.
- У детей, получающих TDF, необходимо осуществлять тщательный мониторинг роста.

4.6.4 Мониторинг токсичности ингибиторов интегразы

В клинических исследованиях новые ИИ продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и низкий потенциал лекарственных взаимодействий (425-427). В 2015 году в систематическом обзоре токсических эффектов ИИ RAL и DTG (411) число случаев отмены лечения было ниже, чем при использовании EFV и NVP, и имелась тенденция к уменьшению числа случаев отмены в связи с нежелательными реакциями (2-3%).

DTG может вызывать тошноту, головную боль и диарею, обычно незначительно выраженные или умеренной степени тяжести, которые не ограничивают возможности лечения. К серьезным нежелательным явлениям относятся нарушение функции печени, в особенности к пациентов с коинфекцией ВГВ или ВГС, а также потенциально серьезные реакции гиперчувствительности (428). DTG не требует применения усиливающего агента (такого как RTV или COBI), что снижает вероятность лекарственных взаимодействий (429). Отмечено, что DTG оказывает влияние на функцию почек: в связи с ингибированием транспорта белка в почках наблюдается увеличение концентрации сывороточного креатинина на 10% и, следовательно, снижение расчетного клиренса креатинина, но без изменения рСКФ. О случаях тубулопатии или отмены DTG вследствие токсического влияния на почки не сообщалось (429).

RAL обладает благоприятным профилем безопасности: наиболее распространенные нежелательные явления (диарея, тошнота и головная боль) описывались как слабые или умеренные и не ограничивали возможности лечения (430). Тяжелые нежелательные реакции (сыпь, реакции гиперчувствительности, тяжелая острая почечная недостаточность на фоне рабдомиолиза и депрессии) встречались крайне редко. Кроме того, применение RAL ассоциировалось со случаями развития синдрома Стивенса-Джонсона, который может сопровождаться поражением печени. Предварительные данные свидетельствуют о том, что RAL можно использовать одновременно с лечением ТБ (рифампицином), при этом лекарственных взаимодействий не наблюдается, а число побочных эффектов невелико. Однако в связи с небольшим масштабом исследования эти результаты требуют дальнейшей оценки (431). Данные систематического обзора (411) показали, что RAL реже вызывает развитие дислипидемии, чем LPV/r, и оказывает менее выраженное влияние на минеральную плотность костной ткани, чем терапия EFV, DRV/r или ATV/r.

Профиль токсичности RAL у детей и подростков 2-18 лет сравним с данными, наблюдавшимися у взрослых (411). Профиль токсичности DTG у детей до 12 лет и у детей с массой тела до 40 кг неизвестен, так же как и у детей с опытом использования ИИ, у которых имела место документированная или подозреваемая на основании клинических данных резистентность к ИИ.

Данные о применении ИИ (DTG и RAL) у беременных и кормящих грудью женщин ограничены (см. раздел 4.6.6 «Особые аспекты мониторинга токсичности во время беременности и грудного вскармливания»).

4.6.5 Мониторинг токсичности других АРВ-препаратов у взрослых, подростков и детей

Мониторинг токсичности абакавира

Использование АВС ограничено в связи с его профилем токсичности, включая повышенный риск реакций гиперчувствительности и инфаркта миокарда у взрослых (432). Реакции гиперчувствительности, которые ассоциируются с присутствием аллеля HLA-B*5701, представляют основную проблему для детей (433-435). По данным обновленного систематического обзора и метаанализа, проведенных в рамках подготовки данного руководства (331), нежелательные явления наблюдались у 1769 детей (от 0 до 18 лет), получавших схемы на основе АВС, из общего числа пациентов, получавших лечение, равного 2546. Несмотря на гетерогенность между исследованиями в отношении частоты нежелательных исходов, в анализе не обнаружено признаков увеличения частоты реакций гиперчувствительности, случаев отмены лечения в связи с токсическими эффектами, нежелательных реакций 3-4-й степени тяжести и случаев смерти, ассоциирующихся с применением АВС, в сравнении с применением других АРВ-препаратов. Примерная частота реакций гиперчувствительности в систематическом обзоре у детей, получавших АВС, была небольшой (2,2%), так же как и число случаев смерти (3,3%), при этом ни один из случаев смерти не был связан с токсическим действием АВС.

Среди взрослых отмечается выраженная взаимосвязь между реакциями гиперчувствительности в связи с приемом АВС и генотипом, содержащим аллель HLA-B*5701 (436), однако у детей эта взаимосвязь не изучалась. В обзор были включены сравнительные данные двух рандомизированных контролируемых исследований (437, 438), проведенных в одной популяции с высокой распространенностью аллеля HLA-B*5701 до введения скрининга на этот аллель перед началом лечения, и в одной популяции с низкой распространенностью этого аллеля (318). Распространенность аллеля HLA-B*5701, по-видимому, существенно различается в зависимости от этнической принадлежности: распространенность превышает 5% у лиц европейского происхождения, имеет промежуточную величину у лиц азиатского происхождения (4,0% среди тайцев, 3,4% среди камбоджийцев) и не достигает 2% среди лиц африканского происхождения и 0,6% среди пациентов китайского происхождения. Скрининг на аллель HLA-B*5701 перед началом терапии АВС рекомендован в инструкции по применению препарата, составленной FDA США, и «Педиатрическом руководстве США по АРВ-препаратам» начиная с 2008 года; аналогичные рекомендации содержатся в инструкции по применению препарата, рекомендованной Европейским агентством по лекарственным средствам. Для оценки распространенности аллеля HLA-B*5701 в азиатской популяции необходимы дополнительные данные. Между тем, поскольку частота реакций гиперчувствительности остается низкой, в условиях отсутствия возможности скрининга необходимо клиническое наблюдение за пациентами, осуществляемое обученным клиническим персоналом, и предоставление соответствующих данных о препарате опекунам и детям старшего возраста.

В целом анализ обнаружил высокую частоту отмены лечения вследствие токсических эффектов, включая как тяжелые нежелательные реакции, так и другие реакции менее тяжелой степени (1-2-й степени тяжести, такие как рвота, тошнота, лихорадка, диарея и сыпь) при применении препаратов у детей (АВС, AZT или d4T). Совокупность качественных доказательств подчеркивает опасения ухаживающих за детьми лиц в связи с нежелательными реакциями, которые часто приводят к отказу детей от приема АРТ (среднее качество доказательств) (439). Необходимо проявлять клиническую бдительность, чтобы быть готовыми к возникновению нежелательных реакций у детей и подростков, получающих АРТ.

Мониторинг токсичности эфавиренза

Основным типом токсичности EFV являются побочные эффекты со стороны ЦНС, которые обычно разрешаются через несколько недель. В некоторых случаях они могут сохраняться в течение нескольких месяцев или вообще не разрешаются (440).

В недавно проведенном систематическом обзоре по сравнению риска отмены лечения в связи с нежелательными лекарственными реакциями, ассоциирующимися с применением EFV в сравнении с другими АРВ-препаратами первого ряда, показано, что EFV переносился хорошо: свыше 90% пациентов оставались на схеме первого ряда на основе EFV при средней продолжительности наблюдения около 78 недель. Несмотря на то, что относительный риск отмены лечения при использовании EFV был выше, чем при использовании большинства других схем первого ряда, абсолютная величина различия не достигала 5%, а различий по величине риска тяжелых клинических нежелательных реакций не отмечалось. Частота возникновения суицидальных мыслей была небольшой (0,6%), о случаях суицида не сообщалось (247). У детей токсичность в отношении ЦНС необходимо мониторировать более тщательно, поскольку маленькие дети испытывают более серьезные сложности при описании симптомов.

В рандомизированном исследовании, сравнивавшем стандартные дозы EFV 600 мг/сутки и сниженные дозы (400 мг в сутки) у небеременных взрослых людей, было показано, что при использовании меньшей дозы число нежелательных реакций, связанных с EFV, снижается, в том числе наблюдается меньше симптомов со стороны ЦНС. Этот факт служит в поддержку новой рекомендации по использованию меньшей дозы EFV в рамках терапии первого ряда (269) (см. раздел 4.4.1 «АРТ первого ряда для взрослых пациентов»).

Несмотря на опасения, связанные с потенциальным риском тератогенности на фоне применения EFV во время беременности, в обновленном систематическом обзоре от 2015 года в целом не обнаружено увеличения частоты врожденных аномалий при применении EFV в первом триместре, в сравнении с другими АРВ-препаратами (259). Безопасность EFV у беременных женщин обсуждается ниже, в разделе 4.6.6 «Особые аспекты мониторинга токсичности во время беременности и грудного вскармливания».

Мониторинг токсичности невирапина

Лабораторное измерение печеночных ферментов обладает очень низкой предиктивной ценностью в отношении нежелательных реакций при использовании схем лечения на основе NVP. Тем не менее при возможности рекомендуется проводить мониторинг уровня печеночных ферментов, в особенности у женщин с ВИЧ-инфекцией, имеющих уровень CD4 выше 250 клеток/мм³, и у лиц с ВИЧ-инфекцией, одновременно инфицированных ВГВ или ВГС.

Мониторинг токсичности зидовудина

Применение AZT ассоциируется с риском гематологических токсических эффектов, поэтому перед началом АРТ следует определить уровень гемоглобина, в основном у взрослых и детей с низкой массой тела, низким уровнем CD4 и выраженной стадией ВИЧ-инфекции. Рекомендуется проводить мониторинг тяжелой анемии на исходном уровне (гемоглобин <6,5 г/дл) и на фоне лечения у взрослых и у детей, в особенности у пациентов, получающих AZT в рамках терапии первого ряда (см. раздел 4.6.2 «Основные типы токсических эффектов АРВ-препаратов»).

4.6.6 Особые аспекты мониторинга токсичности во время беременности и грудного вскармливания

Безопасность эфавиренза и тенофовира во время беременности

В 2015 году в обновленном систематическом обзоре и метаанализе было показано, что данные по безопасности EFV и TDF во время беременности являются довольно обнадеживающими и подтверждают результаты исследований, проведенных при составлении «Сводного руководства ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) (259, 260, 441).

При анализе доказательств не обнаружено увеличения риска врожденных аномалий при применении EFV в сравнении с другими АРВ-препаратами. Риск дефектов нервной трубки в связи с применением EFV оставался низким (0,05%) и был сопоставим с риском в общей популяции Соединенных Штатов Америки (0,02–0,2%), что подтверждает результаты исследований, рассмотренных при составлении «Сводного руководства ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) (259, 441, 442).

При анализе доказательств не обнаружено повышения риска патологических исходов беременности, таких как врожденные аномалии, нарушения роста, состояния костей, низкой массы тела при рождении, и изменений средней массы тела, увеличения частоты недоношенности, преждевременного прерывания беременности или невынашивания, а также других серьезных неблагоприятных реакций у матери на фоне применения АРТ на основе TDF в сравнении с беременными женщинами, получающими только трехкомпонентные схемы без применения TDF. Результаты анализа сопоставимы с данными «Реестра применения антиретровирусных препаратов при беременности» (442), в который в настоящее время включено достаточное количество случаев экспозиции TDF в первом триместре беременности, что позволило исключить увеличение риска врожденных пороков в целом как минимум в 1,5 раза, поскольку распространенности врожденных пороков при применении TDF в первом триместре составила 2,3% в сравнении с распространенностью 2,7% в общей популяции Соединенных Штатов Америки. Имеющиеся в настоящее время данные, относящиеся к человеку, указывают на то, что TDF не увеличивает риск серьезных врожденных аномалий.

Данные по материнской токсичности, влиянию на рост плода и неблагоприятным эффектам в отношении костей, ассоциирующиеся с экспозицией TDF, по-прежнему ограничены. Лишь в одном исследовании проводилось прямое измерение минеральной плотности костей у новорожденных и было обнаружено существенное снижение минеральной плотности костей у новорожденных, матери которых получали TDF, в сравнении с теми, у кого экспозиция TDF отсутствовала. Тем не менее лонгитудинальные данные отсутствуют, и клиническая значимость этого факта остается неясной (443). Несмотря на то, что при воздействии TDF существенных различий антропометрических параметров при рождении обнаружено не было, в сравнении с новорожденными, не подвергшимися воздействию TDF, в одном исследовании отмечено некоторое снижение средней величины возрастного индекса длины тела у новорожденных, подвергшихся экспозиции TDF, в сравнении с младенцами, не подвергшимися воздействию TDF, в возрасте 1 года. Однако в другом исследовании с продолжительностью наблюдения два года это различие не было подтверждено (370, 444).

Безопасность долутегравира и ралтегравира во время беременности

Данные о безопасности ИИ во время беременности и грудного вскармливания ограничены (411, 442). В частности, безопасность DTG во время беременности четко не установлена, что связано с отсутствием опубликованных данных по безопасности или эффективности при лечении женщин DTG во время беременности. Помимо этого, кальций и железо, часто используемые в качестве добавок во время беременности, способны существенно снижать содержание препарата DTG в организме (445). Несмотря на отсутствие экспериментальных данных у животных, которые указывали бы на то, какой-либо из ИИ обладает токсическим влиянием на плод, в современной версии «Реестра применения антиретровирусных препаратов при беременности» содержится всего 391 сообщение о документально подтвержденной экспозиции ИИ во время беременности (442). В отсутствие хорошо контролируемых исследований у беременных женщин DTG и RAL следует использовать лишь в том случае, если предполагаемые преимущества преобладают над риском. Для практических целей в большинстве случаев следует продолжать использовать в качестве терапии первого ряда у беременных женщин препараты, для которых имеются адекватные данные по безопасности. По этой причине схемы на основе EFV являются предпочтительными перед схемами на основе DTG, пока не будут получены новые данные.

Безопасность невирапина во время беременности

Опасения, касающиеся повышенного риска тяжелых реакций со стороны печени и кожи при применении NVP в сравнении с EFC, были рассмотрены в «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013). В систематическом обзоре, проведенном в этот период, было показано, что частота возрастала, однако не была выше, чем в общей популяции взрослых людей, и сделан вывод о том, что NVP необходимо с осторожностью использовать у беременных женщин или женщин, которые могут забеременеть (294). В результате установления факта повышения риска реакций со стороны печени и кожи при использовании NVP при беременности и при более высоких уровнях CD4 были сформулированы рекомендации 2013 года, в соответствии с которыми EFV признан предпочтительным НИИОТ для терапии первого ряда.

Особые аспекты безопасности АРТ перед зачатием

Использование АРТ во время беременности, в частности, если она начинается до зачатия, в некоторых исследованиях, проведенных в странах как с высоким уровнем дохода, так и с ограниченными ресурсами, ассоциировалось с повышенным риском неблагоприятных исходов родов, в частности, преждевременными родами и низким весом плодов при рождении (446-449). В 2015 году при составлении настоящего руководства был проведен систематический обзор, целью которого была оценка безопасности АРТ с точки зрения исходов беременности и в котором сравнивалось проведение АРТ перед зачатием и начало АРТ во время беременности (450). Полученные данные свидетельствовали о связи между проведением АРТ перед зачатием и повышенным риском неблагоприятных исходов беременности: преждевременных родов (12 исследований, низкое качество доказательств), низкого веса новорожденных (три исследования, среднее качество доказательств), мертворождений (одно исследование, очень низкое качество доказательств), невынашивания (одно исследование, очень низкое качество доказательств) и, возможно, гипертензии, вызванной беременностью, и преэклампсии (два исследования, очень низкое качество доказательств). Однако степень недоношенности и маловесности в опубликованной литературе четко не указаны, и ни в одной статье не обсуждается взаимосвязь между АРТ перед зачатием и частотой крайней степени недоношенности (<34 недель гестации) или крайней маловесности (<1500 г), которые, как можно было бы ожидать, могли бы иметь более серьезные неонатальные последствия, чем преждевременные роды (34-37 недель) и низкий вес при рождении (1500-2500 г). Несмотря на то, что требуется получение более качественных данных о величине и значимости эффекта АРТ, несомненные преимущества применения АРТ во время беременности как для матери, так и для плода перевешивают риск неблагоприятных реакций. Кроме того, поскольку индуцированная беременностью гипертензия и преэклампсия являются установленными предикторами неблагоприятных исходов беременности, у всех женщин группы высокого риска, в том числе и получающих АРТ, в частности, у женщин, получавших АРТ до зачатия, следует в приоритетном порядке проводить активный скрининг и контроль гипертензии, индуцированной беременностью.

Безопасность рекомендуемых схем первого ряда (TDF + FTC или 3TC + EFV)

В рандомизированном контролируемом исследовании PROMISE (297) было проведено сравнение профилактической эффективности и безопасности схем АРТ, которые получали женщины со здоровой иммунной системой (количество клеток CD4 выше 350 клеток/мм³). В исследовании сравнивали профилактическую схему приема AZT с 14 недель с последующим приемом однократной дозы NVP (sdNVP) во время родов и двухнедельным приемом TDF + FTC после родоразрешения и один из трехкомпонентных режимов (AZT + 3TC + LPV/r или TDF + FTC + LPV/r). В исследовании отмечено значимое снижение риска передачи инфекции от матери к плоду при использовании трехкомпонентных схем (0,6% в сравнении с 1,8% при использовании схемы AZT+sdNVP). Тем не менее при использовании трехкомпонентных схем отмечено также существенное увеличение риска маловесности (<2500 г) и преждевременных родов (<37 недель) в сравнении с профилактической схемой AZT + sdNVP. Кроме того, в субанализе, сравнивавшем две трехкомпонентные схемы, схема TDF + FTC + LPV/r характеризовалась повышенным риском крайне преждевременных родов (<34 недель) и ранней младенческой смертности в сравнении со схемой AZT + 3TC + LPV/r. Наиболее частой причиной младенческой смертности являлась недоношенность. В этот субанализ вошло лишь около трети пациентов, включенных в исследование; дальнейший анализ пока не закончен.

Рекомендованная ВОЗ схема первого ряда для беременных женщин отличается от схем на основе LPV/r, использовавшихся в исследовании PROMISE. Результаты других исследований не подтвердили, что применение TDF или TDF + FTC ассоциируется с повышенной частотой неблагоприятных исходов беременности. Напротив, применение ИП, включая LPV/r, как было показано, ассоциируется с недонашиванием и маловесностью. Кроме того, возможно развитие фармакокинетических взаимодействий между TDF и LPV/r, что может приводить к повышению уровня TDF. Поскольку схемы на основе LPV/r рекомендованы для терапии второго ряда, токсичность, ассоциирующаяся с использованием этих схем, требует дальнейшего изучения. Хотя анализ продолжается, результаты исследования PROMISE, полученные к настоящему времени, подтверждают рекомендацию данного руководства относительно

необходимости пожизненной АРТ у всех беременных женщин, а также использование схемы TDF + 3TC или FTC + EFV в качестве предпочтительной схемы терапии первого ряда (451).

Клинические аспекты

У всех женщин группы высокого риска, в том числе получающих АРТ и, в частности, получавших АРТ до зачатия, приоритетным направлением следует считать активный скрининг и контроль гипертензии во время беременности.

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимо получить более качественные доказательства взаимосвязи между клинически значимыми заболеваниями почек и экспозицией TDF. Тенденции изменения функциональных параметров почек у лиц, подвергшихся воздействию TDF в течение какого-то времени, и потенциальная обратимость нарушения функции почек при прекращении TDF требуют дальнейшего контроля. Кроме того, необходимо проведение исследований, в которых будет установлено, какие лабораторные тесты достоверно выявляют обусловленные TDF нарушения функции почек и могут использоваться в качестве референтных тестов. Требуется разработка более точных и доступных методов мониторинга токсичности в отношении костной ткани в популяциях детей и подростков. Крайне необходимы исследования, направленные на оптимизацию переносимости лекарственных препаратов и достижение безопасного их использования у детей. Необходимы исследования внедрения программы, которые позволят оценить новые методы оценки клиренса креатинина, доступные для проведения на местах.

Профиль токсичности ИИ требует дальнейшего изучения и надзора в условиях ограниченных ресурсов, что относится в наибольшей степени к их связи с гепатотоксичностью, факторами риска нежелательных реакций и использования во время беременности и грудного вскармливания. Риск гепатотоксичности и нежелательных реакций при одновременном введении других потенциально гепатотоксичных препаратов, используемых для лечения сопутствующих заболеваний, требует дальнейшего изучения.

Необходимо получить дополнительные данные о присутствии аллеля HLA-B*5701, ассоциирующегося с реакциями гиперчувствительности на ABC, в частности, у детей, относящихся к азиатским популяциям.

Существует насущная необходимость осуществления непрерывного активного контроля токсичности, который должен осуществляться параллельно с внедрением тактики пожизненной АРТ для беременных и кормящих грудью женщин. Дальнейшие исследования должны оценить распространенность и последствия неблагоприятных исходов беременности на фоне использования АРТ перед зачатием, наличие различий по типам схем АРТ и конечным эффектам в отношении смертности новорожденных и младенцев и обеспечить лучшее понимание потенциальных вмешательств, которые будут направлены на снижение вероятности подобных исходов.

Необходимы дополнительные данные в отношении влияния внутриутробной экспозиции TDF на развитие костей и рост плода и материнскую токсичность. Требуется, кроме того, новые данные, которые позволят определить, приводит ли использование TDF во время грудного вскармливания к увеличению нормальной потери минеральной плотности костей, наблюдаемой при грудном вскармливании (лактация ассоциируется со снижением минеральной плотности костной ткани, которая стабилизируется после прекращения лактации) и, что более важно, в случае усиления потери минеральной плотности костей возвращается ли темп снижения плотности костей к исходному после прекращения грудного вскармливания или сохраняется на том же уровне. Это ключевой вопрос, поскольку использование TDF способно приводить к повышенной хрупкости костной ткани у женщин во время грудного вскармливания или в целом в течение будущей жизни.

4.6.7 Замена препаратов в связи с токсическим действием АРВ-препаратов

В целях контроля лекарственной токсичности или во избежание лекарственных взаимодействий может потребоваться замена схемы лечения или одного из компонентов. Слишком поздняя замена препаратов или переход на другую схему лечения при возникновении серьезных нежелательных

лекарственных реакций может привести к неблагоприятным последствиям для пациента и повлиять на приверженность лечению, вызвав преждевременную отмену препарата, развитие резистентности и неудачу лечения.

Если требуется прервать прием препарата, например, в случае возникновения тяжелых или угрожающих жизни нежелательных реакций, важно рассмотреть данные о времени полувыведения различных АРВ-препаратов. Например, если требуется прекратить прием ННИОТ, следует использовать ступенчатый подход, при котором использование основной схемы (НИОТ) продляется на две-три недели. В качестве альтернативного варианта ННИОТ может быть временно заменен на усиленный ИП.

4.7 Важнейшие взаимодействия АРВ-препаратов

Фармакологические взаимодействия способны приводить к снижению эффективности АРТ и/или увеличению выраженности связанных с АРТ токсических эффектов. Основные лекарственные взаимодействия АРВ-препаратов представлены в таблице 4.14 и описаны более подробно в приложении 13. Медицинские работники должны быть осведомлены обо всех препаратах, которые используются пациентом на момент начала АРТ, включая препараты, относящиеся к альтернативной медицине, например, растительные средства и пищевые добавки, а также о новых препаратах, которые добавляются в процессе проведения лечения.

Противотуберкулезные препараты

В «Руководстве ВОЗ по лечению туберкулеза» рассмотрены ключевые вопросы совместного лечения ТВ и ВИЧ-инфекции (452). Важнейшей противопоказанной комбинацией лекарственных препаратов является комбинация рифампицина и ИП. Если пациентам с ВИЧ-ассоциированным ТВ назначается усиленный ИП, может потребоваться замена рифампицина на рифабутин. Если рифабутин отсутствует, то на всем протяжении лечения ТВ может использоваться LPV/r с увеличением стандартной дозы LPV/r вдвое или увеличением усиливающей дозы RTV (см. раздел 4.8.1 «АРТ второго ряда для взрослых и подростков»). У детей следует рассмотреть также возможность использования трехкомпонентной схемы НИОТ (такой как AZT + 3TC + ABC). У пациентов с коинфекцией ВИЧ и ТВ с крайней лекарственной устойчивостью или множественной лекарственной устойчивостью (КЛУ/МЛУ) крайне ограничена информация о лекарственных взаимодействиях АРВ-препаратов с новыми препаратами, такими как бедаквилин и деламамид. Поскольку бедаквилин метаболизируется в основном под действием CYP3A4, одновременное применение EFV и ИП может привести к изменению концентрации препаратов и должно осуществляться с крайней осторожностью и в условиях тщательного клинического мониторинга; следует также рассмотреть применение альтернативных вариантов АРВ-терапии (453). Известно, что рифампицин существенно снижает концентрацию в плазме DTG, что может потребовать увеличения дозы с приемом препарата два раза в день. Число исследований, однако, крайне мало, а клинический опыт применения такой комбинации весьма ограничен, в особенности у ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТВ (см. раздел 4.4.1 «АРТ первого ряда для взрослых»).

Препараты для лечения гепатита С

При использовании АРВ-препаратов и противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения инфекции вирусом гепатита С следует принимать во внимание потенциальные лекарственные взаимодействия. Симепревил и комбинацию омбитасвира + паритапревира + ритонавира с дасабувиром не следует назначать одновременно с любыми ИП или ННИОТ. Даклатасвир ассоциируется с развитием значимых лекарственных взаимодействий со многими ННИОТ и ИП; совместное применение этого препарата с другими препаратами требует осторожности, коррекции доз или рассмотрения альтернативных вариантов ПППД. Ледипасвир и софобусвир продемонстрировали сниженный потенциал лекарственных взаимодействий с АРВ-препаратами в связи с тем, что их метаболизм протекает с использованием иных метаболических путей (454, 455). Несмотря на то, что доступность ПППД во многих случаях еще крайне ограничена, рибавирин и пегилированный

интерферон альфа-2а начинают использоваться все реже для лечения инфекции ВГС. Применение обоих препаратов совместно с AZT ассоциируется с повышенным риском анемии и декомпенсации функции печени. Пациентам с коинфекцией ВГС и ВИЧ, которые получают AZT, может потребоваться переход на TDF. Полный перечень лекарственных взаимодействий представлен на сайте www.hep-druginteractions.org.

Противогрибковые препараты

Итраконазол и кетоконазол часто используются для лечения грибковых инфекций. В исследованиях было показано, что NVP способен снижать концентрации этих противогрибковых препаратов до субтерапевтического уровня. Для обеспечения адекватного лечения грибковых инфекций у пациентов с ВИЧ можно использовать альтернативные противогрибковые препараты (такие как флуцитозин и флуконазол).

Противомалярийные препараты

ВОЗ рекомендует использовать комбинированные схемы на основе артемизинина для лечения неосложненной малярии, вызванной *Plasmodium falciparum* (456). Вариантами такой комбинированной терапии на основе артемизинина являются артезунат и амодиахин. EFV вызывает увеличение концентрации в плазме амодиахина и ассоциируется со значительным увеличением уровня печеночных трансаминаз. Галофантрин и лумефантрин не следует использовать одновременно с ИП. Альтернативные комбинированные схемы на основе артемизинина (например, артезунат плюс мефлохин или артезунат плюс сульфадоксин - пириметамин) можно использовать с целью предотвращения тяжелых токсических эффектов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Опиоид-заместительная терапия

ВОЗ рекомендует использовать метадон и бупренорфин для лечения зависимости от опиатов (457). Одновременный прием EFV ведет к снижению концентрации метадона. Впоследствии это может вызвать развитие симптомов отмены и повысить риск рецидива использования опиатов. Лица, принимающие метадон и ННИОТ, требуют внимательного наблюдения, а пациенты, которых находят на этапе отказа от опиатов, могут потребовать коррекции дозы метадона.

Гормональные контрацептивы

АРВ-препараты обладают потенциалом либо повышать, либо снижать уровень стероидных гормонов в составе гормональных контрацептивов (458). Возможно развитие лекарственных взаимодействий между некоторыми ННИОТ и усиленными RTV ИП и гормональными контрацептивами; эти взаимодействия могут приводить к снижению эффективности как гормональных контрацептивов, так и АРВ-препаратов. В целом проблемы, связанные с развитием взаимодействий между гормональными контрацептивами и НИОТ и новыми ННИОТ, менее существенны (см. приложение 13). Контрацептивная эффективность инъекционных лекарственных форм депо-медроксипрогестерона ацетата для внутримышечного или подкожного введения (ДМПА) не зависит от АРВ-препаратов; эти препараты могут использоваться без ограничений (459). У женщин, получающих АРТ с содержанием EFV, существует возможность ослабления эффекта длительнодействующих чисто прогестероновых имплантируемых систем. Если женщина, получающая АРТ, решит начать или продолжать использование гормональных контрацептивов, то рекомендуется постоянное применение презервативов и других методов контрацепции для предотвращения как передачи ВИЧ, так и нежелательной беременности. Рекомендации ВОЗ, выпущенные в 2014 году и касающиеся использования гормональной контрацепции у женщин, получающих АРТ, приведены на сайте www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en.

Антигистаминные препараты

Одновременное применение усиленных ИП и ННИОТ и некоторых антигистаминных препаратов (таких как астемизол и терфенадин) ассоциируется с тяжелыми и угрожающими жизни реакциями, такими как нарушения ритма сердца. Альтернативными антигистаминными средствами служат лоратадин и цетиризин.

Статины

ВОЗ рекомендует использование статинов у лиц, у которых 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых причин превышает 30% (460). Применение усиленных ИП может приводить к повышению концентрации ловастатина и симвастатина, что сопровождается повышением риска серьезных нежелательных явлений, таких как миопатия, включая рабдомиолиз. Для предотвращения тяжелых токсических эффектов у ВИЧ-инфицированных пациентов следует использовать альтернативные холестеринснижающие препараты.

Прочие взаимодействия

DTG не следует применять совместно с катионсодержащими антацидами, слабительными и

Таблица 4.14. Важнейшие взаимодействия АРВ-препаратов и предлагаемая тактика ведения

| АРВ-препарат | Ключевые взаимодействия | Предлагаемые меры |
|---|---|---|
| AZT | Рибавирин и пегилированный интерферон альфа-2а | Заменить на AZT на TDF |
| Усиленный ИП (ATV/r, DRV/r, LPV/r) | Рифампицин | Заменить рифампицин на рифабутин Коррекция дозы LPV/r или замен на три НИОТ (у детей) |
| | Галофантрин и лумефантрин | Использовать альтернативный противомаларийный препарат |
| | Ловастатин и симвастатин | Использовать альтернативный холестеринснижающий препарат |
| | Гормональные контрацептивы | Использовать альтернативные или дополнительные методы контрацепции |
| | Метадон и бупренорфин | Коррекция доз метадона и бупренорфина по мере необходимости |
| | Астемизол и терфенадин | Использовать альтернативный антигистаминный препарат |
| | TDF | Мониторинг функции почек |
| | Симепревир | Использовать альтернативный ПППД |
| | Омбитаксвир + паритапревир + ритонавир плюс дасабувир | Использовать альтернативный ПППД |
| DTG | Карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин | Использовать альтернативный противосудорожный препарат |
| | Поливалентные катионы, включая Mg, Al, Fe, Ca и Zn | Принимать DTG не менее чем за 2 часа до и не менее чем через 6 часов после приема добавок, содержащих поливалентные катионы, в том числе (но не ограничиваясь перечисленным): поливитаминно-минеральные добавки с содержанием Fe, Ca, Mg или Zn, минеральные добавки, катионсодержащие слабительные и антациды, содержащие Mg, Al, Fe, Ca и Zn. Мониторинг вирусологической эффективности |
| EFV | Амодахин | Использовать альтернативный противомаларийный препарат |
| | Метадон | Коррекция дозы метадона по необходимости |
| | Гормональные контрацептивы | Использовать альтернативные или дополнительные методы контрацепции для предотвращения передачи ВИЧ и нежелательных беременностей, поскольку EFV способен снижать эффективность некоторых длительно действующих гормональных контрацептивов. |
| | Астемизол и терфенадин | Использовать альтернативный антигистаминный препарат |
| | Симепревир | Использовать альтернативный ПППД |
| | Омбитаксвир + паритапревир + ритонавир плюс дасабувир | Использовать альтернативный ПППД |
| NVP | Рифампицин | Заменить NVP на EFV |
| | Метадон | Коррекция дозы метадона по необходимости |
| | Астемизол и терфенадин | Использовать альтернативный антигистаминный препарат |
| | Итраконазол и кетоконазол | Использовать альтернативный противогрибковый препарат |
| | Симепревир | Использовать альтернативный ПППД |
| | Омбитаксвир + паритапревир + ритонавир плюс дасабувир | Использовать альтернативный ПППД |

Эта таблица была разработана с использованием карт лекарственных взаимодействий Ливерпульского университета, с которыми можно ознакомиться по адресу: www.hiv-druginteractions.org and www.hep-druginteractions.org. Более полная таблица взаимодействий АРВ-препаратов представлена в приложении 13. AZT = зидовудин, ATV – атазанавир, ПППД = противовирусный препарат прямого действия; DRV = дарунавир; DTG – долутеравир; EFV = эфавиренз, LPV = лопинавир, НИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, NVP = неvirалин, ИП = ингибитор протеазы; r = ритонавир; TDF = тенофовир

поливитаминными или минеральными добавками в связи с риском образования хелатных связей. В случае комбинированного применения DTG следует вводить за два часа до или через шесть часов после приема препаратов, содержащих поливалентные катионы (445).

4.8 На какую схему АРТ переходить (АРТ второго и третьего ряда)

Table 4.15. Preferred second-line ART regimens for adults, adolescents, pregnant women and children

| Группа | | Неудачная схема второго ряда | Предпочтительная схема второго ряда | Альтернативные схемы второго ряда |
|--|-------------------------------|--|--|--|
| Взрослые и подростки | | два НИОТ + EFV (или NVP) 2 НИОТ + DTG | 2 НИОТ ^b + ATV/r или LPV/r | 2 НИОТ ^b + DRV/r ^c |
| Беременные или кормящие грудью женщины | | 2 НИОТ + EFV (или NVP) | 2 НИОТ ^b + ATV/r или LPV/r | 2 НИОТ ^b + DRV/r |
| Дети | До 3 лет | 2 НИОТ + LPV/r | 2 НИОТ ^b + RAL | Продолжать неэффективную схему на основе LPV/r и перейти на 2 НИОТ ^b + EFV в возрасте 3 лет |
| | | 2 НИОТ + NVP | 2 НИОТ ^b + LPV/r | 2 НИОТ ^b + RAL ^d |
| | Дети от 3 лет до менее 10 лет | 2 НИОТ + LPV/r ^a | 2 НИОТ ^b + EFV | 2 НИОТ ^b + RAL ^d |
| 2 НИОТ + EFV (или NVP) | | 2 НИОТ ^b + LPV/r | 2 НИОТ ^b + ATV/r ^d | |

^a ATV/r может использоваться в качестве альтернативного ИП у детей старше 3 месяцев.

^b Если в качестве оказавшейся неэффективной схемы первого ряда использовались ABC + 3ТС или TDF + 3ТС или FTC), то для терапии второго ряда следует использовать AZT + 3ТС, и наоборот.

^c RAL + LPV/r можно использовать в качестве альтернативной схемы второго ряда у взрослых и подростков.

^d DRV/r можно использовать в качестве альтернативного варианта ИП в особых ситуациях.

3ТС = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир; AZT = зидовудин, DTG = долутеграви́р; EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, LPV = лопинавир, НИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, NVP = невирапин, ИП = ингибитор протеазы, r или RTV = ритонавир; RAL = ралтеграви́р.

4.8.1 АРТ второго ряда для взрослых пациентов и подростков

Таблица 4.16. Обзор предпочтительных схем АРТ второго ряда для взрослых пациентов и подростков

| Целевая группа | Предпочтительная схема второго ряда | |
|--|--|--|
| Взрослые и подростки | Если в составе АРТ первого ряда использовались d4Т или AZT | TDF + ЗТС (или FTC) + ATV/r или LPV/r ^{b,c} |
| | Если в составе АРТ первого ряда использовался TDF | AZT + ЗТС + ATV/r или LPV/r ^{b,c} |
| Беременные или кормящие грудью женщины | Те же схемы, которые рекомендованы для взрослых пациентов и подростков | |
| Коинфекция ВИЧ и ТБ | Если имеется рифабутин | Стандартные схемы на основе ИП, которые рекомендованы для взрослых пациентов и подростков |
| | Если рифабутин недоступен | Те же базовые НИОТ, которые рекомендованы для взрослых и подростков, плюс двойная доза LPV/r (то есть LPV/r 800/200 мг два раза в день) ^d |
| Коинфекция ВИЧ и ВГВ | AZT + TDF + ЗТС (или FTC) + (ATV/r или LPV/r) ^b | |

^a ABC и диданозин (ddI) можно использовать в качестве резервных вариантов НИОТ, однако это увеличивает сложность и стоимость, не давая клинического преимущества.

^b DRV/r можно использовать в качестве альтернативного варианта ИП.

^c RAL + LPV/r можно использовать в качестве альтернативной схемы второго ряда (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

^d В качестве альтернативных вариантов можно использовать стандартные дозы LPV/r и усиленный RTV саквинавир (SQV/r) с скорректированной дозой RTV (то есть LPV 400 мг / RTV 400 мг или SQV 400 мг / RTV 400 мг два раза в день).

ЗТС = ламивудин; ATV = атазанапир; AZT = зидовудин; d4Т = ставудин; FTC = эмтрицитабин; LPV = лопинавир; НИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; NVP = невирапин; ИП = ингибитор протеазы; r или RTV = ритонавир; TDF = тенофовир.

Рекомендации

- АРТ второго ряда для взрослых пациентов должна состоять из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) плюс ингибитора протеазы (ИП), усиленного ритонавиром.
- Рекомендуется следующая последовательность вариантов НИОТ для терапии второго ряда.
 - После неудачи терапии первого ряда на основе TDF + 3ТС (или FTC) в терапии второго ряда в качестве основы НИОТ следует применять AZT + 3ТС.
 - После неудачи терапии первого ряда на основе AZT или d4T + 3ТС терапии второго ряда в качестве основы НИОТ следует применять TDF + 3ТС (или FTC).
- Базовая терапия НИОТ в виде комбинации фиксированных доз является предпочтительной (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Термостабильные комбинации фиксированных доз ATV/r и LPV/r являются предпочтительными схемами усиленной ИП-терапии при АРТ второго ряда (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- **Термостабильная комбинация фиксированных доз DRV/r может быть альтернативным вариантом усиленной схемы ИП при АРТ второго ряда (условная рекомендация, низкое качество доказательств).**
- **Комбинация RAL плюс LPV/r может служить альтернативным вариантом АРТ второго ряда (условная рекомендация, низкое качество доказательств).**


 НОВОЕ


 НОВОЕ

Источник: «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) рекомендуется включать в состав АРТ второго ряда для взрослых два НИОТ и усиленный ИП (9). В этом руководстве большое значение придается использованию упрощенных схем второго ряда, в идеале в виде термостабильных лекарственных форм и FDC. Предпочтительными вариантами ИП/r для АРТ второго ряда были термостабильные FDC ATV/r или LPV/r. В особых ситуациях может использоваться усиленный RTV дарунавир (DRV/r), однако он был рекомендован в качестве предпочтительного препарата третьего ряда и в настоящее время не выпускается в виде термостабильных FDC, усиленных низкими дозами RTV, а кроме того, недоступен в связи с его более высокой стоимостью в сравнении с другими вариантами. Препараты, используемые в составе терапии первого ряда, определяют выбор основы НИОТ для схем второго ряда.

Начиная с 2013 года опубликовано несколько исследований, в которых изучались различные стратегии АРТ второго ряда, в том числе касающиеся использования других классов препаратов, помимо ИП и НИОТ, НИОТ-сберегающие схемы и стратегии оптимизации доз ИП (461–465).

В то время как предпочтительные схемы АРТ первого ряда в основном основаны на НИОТ, для терапии второго ряда рекомендуются схемы на основе ИП. Среди вариантов ИП предпочтительными являются ATV/r или LPV/r. DRV/r использовался для терапии второго ряда в группах населения с высоким уровнем дохода (466, 467). Однако некоторые факторы препятствуют использованию DRV/r в качестве предпочтительного

варианта терапии, согласно «Сводному руководству ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013). К таким факторам относятся ограниченное число клинических исследований, посвященных его использованию в составе терапии второго ряда, высокая стоимость в сравнении с другими ИП-препаратами и ограниченная доступность в форме FDC. В результате DRV/r чаще использовался для терапии второго ряда в группах населения с ограниченными ресурсами (468).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Как и в случае АРТ первого ряда, ВОЗ делает акцент на медико-социальном подходе к АРТ второго ряда: рекомендовано ограниченное число предпочтительных схем, которые могут применяться в различных популяциях, включая взрослых людей, подростков, детей, беременных и кормящих грудью женщин и лиц с коинфекцией ТБ, ВГВ и ВГС. Кроме того, имеется потребность в разработке менее токсичных, более удобных, переносимых, длительно действующих и эффективных термостабильных FDC (469).

Рекомендации в отношении терапии второго ряда для лиц с ВИЧ и ТБ и ВИЧ/ВГС не изменились с 2013 года.

Базовые НИОТ для АРТ второго ряда у взрослых и подростков

Выбор схем второго ряда должен соответствовать принципам оптимизации АРТ: доступность препаратов в форме FDC, переносимость и риск выработки резистентных мутаций; схемы второго ряда определяются в соответствии с НИОТ, использовавшимися в схемах первого ряда (9). Если в качестве оказавшейся неэффективной схемы первого ряда использовались аналоги тимидина НИОТ (AZT или ddI), то в схеме второго ряда следует использовать TDF. Если в составе АРТ первого ряда использовался нетимидиновый аналог НИОТ (TDF), то в схеме второго ряда следует использовать AZT. В особых обстоятельствах приемлемым потенциальным резервным вариантом являются другие НИОТ, такие как ABC и ddI, однако они не рекомендуются в качестве предпочтительных альтернатив, поскольку не имеют особых преимуществ, но делают схемы более сложными и дорогостоящими.

Варианты ИП для АРТ второго ряда для взрослых пациентов и подростков

Систематический обзор и метаанализ были проведены для того, чтобы установить, сравнимы ли схемы на основе DRV/r с рекомендованными в настоящее время вариантами усиленных ИП в схемах второго ряда в плане безопасности и эффективности (470). В анализ вошли только пациенты, у которых неудача лечения наблюдалась на фоне схем первого ряда на основе НИОТ. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (464, 471–473) и двух обсервационных когортных исследованиях (474, 475) были получены доказательства низкого или очень низкого качества, свидетельствующие о том, что схема на основе DRV/r не отличается от схем на основе ATV/r или LPV/r по показателям подавления вирусной нагрузки, смертности и нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести. Тем не менее прямые или не прямые сравнения схем на основе DRV/r по другим исходам не проводились.

Кроме того, был изучен вопрос о том, являются ли схемы с использованием DRV/r, вводимые однократно ежедневно, эквивалентными схемам с введением DRV/r два раза в день, однако сравнения частоты введения и дозировок в исследованиях у пациентов с неэффективностью схем на основе НИОТ не проводились. В том случае, если определение исследуемой популяции расширилось, включая пациентов с опытом лечения, у которых неэффективным оказался любой режим АРТ (то есть включались пациенты на схемах третьего ряда), пять рандомизированных контролируемых исследований (476–480) показали, что расчетная вирусологическая эффективность DRV/r 800 мг/100 мг один раз в день была сравнима с эффективностью DRV/r 600 мг/100 мг два раза в день (среднее качество доказательств), но доверительные интервалы были слишком велики для установления эквивалентности. Что касается других исходов, расчетные эффекты указывали на превосходство введения один раз в день, хотя выводы статистического анализа были незначимыми (низкое качество доказательств). Несмотря на ограниченное количество данных, было обнаружено, что меньшие дозы DRV/r при приеме один раз в день были менее эффективны с точки зрения вирусологической супрессии и отмены лечения, хотя это различие и было статистически незначимым (низкое качество доказательств).

С учетом совокупности доказательств, рассмотренных в данном обзоре, нет адекватной новой информации, которая бы подтверждала целесообразность изменения рекомендаций относительно предпочтительных вариантов дозирования усиленных ИП и DTV/r, установленных в руководстве ВОЗ от 2013 года. Необходимы дальнейшие исследования в этой области. DRV/r по-прежнему рекомендуется в качестве варианта, альтернативного LPV/r или ATV/r, на АРТ второго ряда.

ИИ для АРТ второго ряда у взрослых пациентов и подростков

В том же сетевом метаанализе в двух рандомизированных контролируемых исследованиях была изучена сравнительная эффективность схем RAL + LPV/r и 2 НИОТ + LPV/r (464, 465). В анализе обнаружены доказательства среднего и низкого качества, подтверждающие эквивалентность НИОТ-сберегающих режимов (в частности, ИИ + ИП/r) в сравнении с 2 НИОТ + ATV/r или LPV/r. Помимо более выраженного увеличения CD4 клеток у пациентов, использующих RAL + LPV/r, статистически значимых различий по оцениваемым исходам не было. Однако доверительные интервалы были достаточно узкими, чтобы подтвердить эквивалентность схем. Сравнения между RAL + LPV/r и 2 НИОТ + DRV/r не проводились.

Несмотря на то, что данные, содержащиеся в данном обзоре, позволяли сделать выводы относительно использования НИОТ-сберегающих схем для АРТ второго ряда, не было возможности сделать какие-либо заключения об использовании схем второго ряда 2 НИОТ + ИИ. Отсутствие таких данных можно объяснить низким пороговым значением лекарственной резистентности вируса при использовании этой схемы (263), что ограничивает использование доступных в настоящее время ИИ с простыми основами НИОТ у пациентов, которые перенесли неэффективность АРТ.

Аспекты схем второго ряда при коинфекции ТБ и гепатитом В

У лиц с активным ТБ, получающих рифампицин, все усиленные ИП в стандартных дозах противопоказаны в связи с лекарственными взаимодействиями с рифампицином и значимым снижением концентрации ИП в плазме (481–484). При этих обстоятельствах вместо рифампицина может использоваться рифабутин, при этом одновременно вводятся все усиленные ИП в стандартных дозах. Рифабутин можно принимать в скорректированной дозе 150 мг один раз в день или 300 мг три раза в неделю (485); необходим тщательный мониторинг частоты нежелательных явлений, в частности, нейтропении (486). Если рифабутин недоступен, можно использовать LPV/r в двойной суточной дозе (LPV/r 800 мг/200 мг) или в сочетании с скорректированными супернагрузочными дозами RTV (LPV/r 400 мг/400 мг два раза в день), однако это часто ассоциируется с высоким уровнем токсичности и требует тщательного клинического и лабораторного мониторинга (483, 487, 488). Рекомендация, касающаяся использования LPV/r 800 мг/200 мг два раза в день, основывается на доказательствах низкого качества и ассоциируется с аналогичным или несколько меньшим уровнем токсичности в сравнении со схемой LPV/r 400 мг/400 мг два раза в день (486, 487). Однако вариант введения препарата два раза в день может стать менее сложным и более доступным, поскольку LPV/r широко доступен в виде термостабильной лекарственной формы, в отличие от RTV.

У лиц с коинфекцией ВИЧ и ВГВ, у которых терапия первого ряда содержала TDF + 3ТС (или FTC), эти НИОТ следует продолжать в схеме второго ряда для обеспечения анти-ВГВ активности и снижения риска обострений гепатита, независимо от избранной схемы второго ряда, которая должна представлять собой AZT + TDF + 3ТС (или FTC) + усиленный ИП (489).

Немногочисленные исследования посвящены эффективности и безопасности схем второго ряда на основе ИИ у пациентов с коинфекцией ТБ и ВГВ. Несмотря на низкий в целом потенциал развития лекарственных взаимодействий при использовании ИИ, в сравнении с ИП, рифампицин способен существенно снижать концентрации RAL и DTG, что может потребовать коррекции доз (275, 490, 491).

Таблица 4.17. Сравнительный анализ: ATV/r в сравнении с LPV/r и DRV/r

| Основные параметры | ATV/r | LPV/r | DRV/r |
|---|------------------|-----------------|--------------------------|
| Соответствие педиатрическим схемам | Нет ^a | Да | Нет ^b |
| Количество таблеток в сутки (стандартная доза в комбинации фиксированных доз) | 1 | 4 | 2–4 |
| Удобство (схема приема один или два раза в сутки) | Один раз в день | Два раза в день | Один или два раза в день |
| Безопасность во время беременности | Да | Да | Да |
| Желудочно-кишечная непереносимость (диарея) | Нечасто | Часто | Not frequent |
| Доступность совместных лекарственных форм (в виде термостабильных комбинаций фиксированных доз) | Да | Да | Нет ^d |
| Использование со схемой лечения ТБ, содержащей рифампицин | Нет | Да ^c | Нет |
| Гипербилирубинемия | + | – | – |
| Дислипидемия | ± | + | ± |
| Доступность в странах (статус регистрации) | Средняя | Высокая | Низкая |
| Доступность дженериков | Да | Да | Нет |

^a Одобрен только для детей старше 3 месяцев.

^b Одобрен только для детей старше 3 лет.

^c Может использоваться с коррекцией дозы.

^d Ожидается, что в конце 2016 года появится дженерик термостабильных FDC DRV/r (400/50 мг на таблетку).

Вопросы реализации рекомендаций

При переходе с АРТ первого ряда на второй ряд может наблюдаться упрощение схемы лечения с клинической и программной точки зрения. При неудаче терапии на основе AZT или d4T следует использовать схему второго ряда, включающую введение один раз в день усиленного ИП и НИОТ (TDF + 3TC [или FTC] + ATV/r). При неудаче терапии на основе AZT или d4T следует использовать схему второго ряда, включающую введение один раз в день усиленного ИП и НИОТ (TDF + 3TC [или FTC] + ATV/r).

Использование DRV/r в качестве усиленного ИП и НИОТ-сберегающих схем, таких как RAL + LPV/r, увеличивает стоимость АРТ второго ряда и не сопровождается лучшими результатами в сравнении с современным стандартом лечения (то есть 2 НИОТ + ATV/r или LPV/r). Ожидается, что в конце 2016 года появится термостабильная FDC DRV/r, что обеспечит хороший потенциал снижения цен в связи с конкуренцией с дженериками (281). По этим причинам данные варианты рекомендованы в качестве альтернативных методов АРТ второго ряда.

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дополнительные исследования, направленные на лучшее понимание выбора и стратегии последовательности ИП при АРТ второго и третьего ряда. В нескольких продолжающихся исследованиях, сравнивавших различные препараты и классы АРВ, будут представлены новые данные относительно приемлемых схем второго ряда, включая НИОТ-сберегающие и НИОТ-лимитирующие подходы. Профили токсичности различных препаратов (ATV/r, DRV/r и LPV/r), противопоказания для использования ATV/r и DRV/r с рифампицином и отсутствие одобрения ВОЗ для использования ATV/r и DRV/r у маленьких детей представлены в таблице 4.17. Необходимы дальнейшие исследования роли усиленного DRV в составе терапии второго и третьего ряда, включая исследования оптимальных дозировок для взрослых и детей, FDC с другими усиленными препаратами и стратегии последовательностей. В настоящее время

проводится несколько исследований по оценке индукции и поддержания эффекта с использованием монотерапии или в комбинации с ЗТС в качестве поддерживающей терапии. Также следует изучить возможности включения рифабутина в состав FDC при лечении ТБ.

4.8.2 АРТ второго ряда у детей

Рекомендации

- После неудачи терапии первого ряда на основе LPV/r дети младше 3 лет должны быть переведены на схему второго ряда на основе RAL (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). **НОВОЕ**
- После неудачи терапии первого ряда на основе LPV/r дети старше 3 лет должны быть переведены на схему второго ряда, содержащую два НИОТ плюс EFV или RAL (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). **НОВОЕ**
- После неудачи терапии первого ряда на основе ННИОТ дети должны быть переведены на усиленную схему ИП. Предпочтительны LPV/r или ATV/r.
- После неудачи терапии первого ряда, включающей ABC или TDF + ЗТС (или FTC), предпочтительным вариантом базовой терапии НИОТ для второго ряда является схема AZT + ЗТС (сильная рекомендация, низкое качество доказательств)
- После неудачи терапии первого ряда, включающей AZT или d4T + ЗТС (или FTC), предпочтительным вариантом базовой терапии НИОТ для АРТ второго ряда является схема ABC или TDF + ЗТС (или FTC) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Источник: «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Из 1,5 миллионов детей, которые, согласно расчетам, потребуют проведения АРТ к 2020 году, до 20% предположительно в тот или иной момент времени придут к вирусологической неудаче (355). Рекомендовать мощные и эффективные схемы второго ряда для младенцев и детей проблематично в связи с современным отсутствием данных в условиях с ограниченными ресурсами и недостатком доступных лекарственных форм. Эта проблема указывает на важность выбора мощных и эффективных схем первого ряда и необходимость оптимальной приверженности для обеспечения их долгосрочного эффекта (492).

В «Сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (2013) рекомендуется использовать ИП, усиленный RTV, в комбинации с двумя НИОТ в качестве терапии второго ряда у детей, перенесших неэффективность применения схемы из двух НИОТ в комбинации с ННИОТ (9). У младенцев и маленьких детей, использующих схему первого ряда на основе ИП, для АРТ второго ряда рекомендуется использование нового базового НИОТ и ННИОТ, поскольку ННИОТ являются единственным доступным новым классом препаратов. Кроме того, данные рандомизированных контролируемых исследований у старших детей (314) содержат косвенные доказательства в поддержку безопасного применения схемы второго ряда на основе ННИОТ. Остаются, однако, сомнения относительно эффективности данного подхода, с учетом потенциала повторного проявления архивной резистентности в результате экспозиции ННИОТ во время грудного вскармливания и постнатальной профилактики.

Таблица 4.18. Обзор рекомендуемых схем АРТ первого и второго ряда у детей

| | Дети (включая подростков) | АРТ первого ряда | АРТ второго ряда |
|------------------------------------|---------------------------|--|---|
| Схема первого ряда на основе LPV/r | До 3 лет | ABC + 3TC + LPV/r | AZT или ABC+ 3TC + RAL ^a |
| | | AZT + 3TC + LPV/r | |
| | 3 года и старше | ABC + 3TC + LPV/r | AZT + 3TC + EFV или RAL |
| | | AZT + 3TC + LPV/r | ABC или TDF ^b + 3TC + EFV или RAL |
| Схема первого ряда на основе ННИОТ | Все возрасты | ABC + 3TC + EFV (или NVP) | AZT + 3TC + ATV/r или LPV/r ^c |
| | | TDF ^b + 3TC (или FTC) + EFV (или NVP) | |
| | | AZT + 3TC + EFV (или NVP) | ABC или TDF + 3TC ^c (или FTC) + ATV/r или LPV/r ^c |

^a Если RAL недоступен, вносить изменения не рекомендуется, за исключением случаев выраженного клинического прогрессирования заболевания или отсутствия приверженности, конкретно связанного с плохими вкусовыми качествами LPV/r. В этом случае следует рассмотреть возможность перехода на схему на основе NVP. В соответствии с одобренным использованием EFV у детей до 3 лет, в качестве альтернативы можно рассмотреть схему на основе EFV. Необходимы, однако, дополнительные данные, которые позволят оптимальным образом использовать EFV в данной популяции.

^b TDF может применяться только у детей старше 2 лет.

^c ATV/r может использоваться в качестве альтернативы LPV/r у детей старше 3 месяцев. Однако ограниченная доступность лекарственных форм, пригодных для использования у детей младше 6 лет, отсутствие FDC и необходимость раздельного приема усиливающей дозы RTV должны учитываться при принятии решения о выборе данной схемы.

3TC = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир; AZT = зидовудин, EFV = эфавиренз; FTC = эмтрицитабин; LPV = лопинавир, NVP = невирапин; r = ритонавир; RAL = ралтегравир; TDF = тенофовир.

После 2013 года были завершены исследования безопасности и дозировок RAL, который в настоящее время одобрен строгими регуляторными органами для использования у детей старше 4 недель (336, 353). Кроме того, хотя совместная лекарственная форма DRV с RTV для взрослых или для детей пока не выпускается, лекарственная форма DRV для детей 3 лет и старше появилась в продаже в нескольких странах субсахарской Африки в рамках ограниченной гуманитарной программы (493).

Обоснование и подтверждающие доказательства

В систематическом обзоре, проведенном с целью оценки клинических результатов применения препаратов, используемых в составе АРТ второго и третьего ряда (494), было представлено 13 когортных и семь несравнительных исследований. Все рассмотренные препараты оказались эффективными и хорошо переносились. Невозможно, однако, установить четкие предпочтения, основываясь на эффективности, учитывая недостаточность сравнительных данных.

После анализа данных, полученных у взрослых и у детей, и учета факторов, таких как доступность термостабильных FDC, оптимальная суточная доза, схема, согласованная со схемой применения у взрослых, стоимость и доступность альтернативных вариантов, основные рекомендации, представленные в Руководстве ВОЗ (2013), были подтверждены. Схемы на основе RAL были добавлены в качестве схемы второго ряда, если схема на основе LPV/r, применявшаяся у младенцев и детей в составе терапии первого ряда, оказывалась неэффективной.

У детей с неудачей терапии первого ряда на основе ИП ИИ обладают преимуществами в сравнении с ННИОТ, в том числе за счет доступности мощных и приятных на вкус лекарственных форм и отсутствия исходной резистентности; эти препараты могут использоваться начиная с 4-недельного возраста. Однако, учитывая ограниченную доступность RAL в настоящее время, важно укреплять приверженность и поддерживать использование EFV в качестве реального варианта лечения для детей в возрасте 3 лет и

старше, поскольку единственным новым классом препаратов, который может быть введен на этом этапе, являются ННИОТ. Кроме того, данные рандомизированного контролируемого исследования у старших детей (314) содержат косвенные доказательства в поддержку безопасного применения схемы второго ряда на основе ННИОТ, хотя у младенцев и маленьких детей применение такой схемы остается проблематичным. С учетом субоптимальной эффективности схем на основе NVP, ограниченности данных, служащих основой для использования EFV у детей до 3 лет (339, 340) и потенциальной повторной активизации архивного ННИОТ-резистентного ВИЧ ожидается, что схемы второго ряда на основе ННИОТ будут иметь ограниченную длительность применения в этой возрастной группе (495).

Все больше данных указывают на то, что у маленьких детей с неэффективностью схемы на основе LPV/r селекция основных мутаций резистентности к ИП происходит редко, а кумуляция мутаций резистентности к тимидиновым аналогам весьма ограничена (346, 496–499). В этом контексте и в условиях недоступности RAL-содержащих схем детям до 3 лет с неэффективностью лечения следует продолжить прием LPV/r до 3-летнего возраста. Однако в ситуациях, когда неэффективность обусловлена низкой приверженностью из-за плохих вкусовых качеств LPV/r, и в случаях выраженного заболевания ВИЧ следует рассмотреть возможность более раннего перехода на другую схему лечения. В таких случаях дети до 3 лет должны быть переведены на режим на основе NVP, причем должен осуществляться тщательный мониторинг для обеспечения адекватной приверженности.

У детей с неэффективностью схемы первого ряда на основе ННИОТ схемы на основе ИП остаются рекомендуемым методом выбора терапии второго ряда, поскольку они дешевле и более широко доступны, нежели новые препараты, такие как RAL и DTG. Предпочтительными вариантами лечения являются LPV/r и ATV/r.

Анализ данных клинических исследований, обсервационных исследований и исследований фармаконадзора не обнаружил прямых сравнений между LPV/r, ATV/r и DRV/r. Несмотря на профиль побочных эффектов и ограниченную роль при коинфекции ТБ и ВИЧ, ATV/r, вероятно, представляет собой хорошую альтернативу LPV/r у детей старше 3 месяцев благодаря меньшей частоте нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, более благоприятному липидному профилю, возможности приема один раз в день и низкой стоимости. Однако приемлемость этого препарата может быть снижена за счет обусловленной ATV гипербилирубинемии, которая (несмотря на то, что она является обычно легкой и преходящей) наблюдается в 50% случаев (500), а также за счет отсутствия совместной FDC, содержащей ATV/r. Настоятельно требуются валидационные исследования, которые позволят разработать педиатрические лекарственные формы ATV/r.

DRV/r может быть приемлемой альтернативой, с учетом его эффективности, высокого генетического барьера резистентности и благоприятного профиля безопасности (500). Однако приемлемых совместных лекарственных форм, содержащих RTV, не существует, он значительно дороже при отсутствии донорской программы (493) и противопоказан у детей до трех лет. По этим причинам DRV/r не рекомендуется использовать в составе терапии второго ряда, но его использование может рассматриваться в будущем в случае, если появится лекарственная форма, удобная для детей. В случае доступности DRV/r он может рассматриваться как вариант терапии третьего ряда.

В связи с тем, что неусиленные ИП, такие как фосампренавир (FPV), DRV и ATV, и другие ИП, такие как индинавир (IDV)/r, SQV/r, FPV/r и типранавир (TPV)/r, ассоциируются со сниженными показателями вирусологической супрессии, высокой нагрузкой таблетками и/или более высокой частотой побочных эффектов, их использование не рекомендуется (9).

Последовательность НИОТ оценивалась для случаев неудачи терапии ИП и ННИОТ, основываясь на принципах оптимизации АРВ-препаратов и необходимости достижения максимальной противовирусной активности в контексте селекции мутаций резистентности. Если в качестве оказавшейся неэффективной схемы первого ряда использовались аналоги тимидина (AZT или d4T), то в схеме второго ряда следует использовать ABC или TDF. Если в составе неудачной терапии первого ряда в качестве НИОТ использовались нетимидиновые аналоги (ABC или TDF), то в схеме второго ряда следует использовать AZT. Использование ddI в схемах второго ряда в настоящее время уже не

рекомендуется; предпочтительным вариантом является продолжение лечения ЗТС, даже если имеется вероятность резистентности к ЗТС. Согласно данным, полученным *in vitro*, ВИЧ, несущий мутацию резистентности к ЗТС (M184V), может обладать сниженной репликационной способностью и индуцировать определенную степень ресенсилизации к AZT или TDF (354, 501).

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дополнительные данные, которые лягут в основу выбора схем терапии второго ряда, в особенности у маленьких детей с неэффективностью схемы второго ряда на основе LPV/r. Решающее значение для обеспечения доступности эффективных альтернативных вариантов имеет проведение валидационных исследований по оценке упрощенных способов введения ATV/r и DRV/r в виде FDC. Инновационные стратегии терапии второго ряда, в частности, использование ИП в комбинации с ИИ или подходы к индукции и поддержанию эффекта с использованием монотерапии усиленными ИП, также должны быть изучены у детей. Определенную ценность могут иметь дальнейшие исследования роли и выполнимости генотипирования в качестве основы выбора терапии второго ряда в контексте общественного здравоохранения.

4.8.3 АРТ третьего ряда

Рекомендации

- В рамках национальных программ следует разработать принципы АРТ третьего ряда (условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Схемы третьего ряда должны включать новые препараты с минимальным риском перекрестной устойчивости к ранее использовавшимся схемам, такие как ИИ и НИИОТ второго поколения и ИП (условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Пациенты с неудачей терапии второго ряда, для которых нет новых АРВ-препаратов, должны продолжить лечение по переносимой схеме (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Источник: «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения». Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

В 2010 год ВОЗ составила рекомендации касательно АРТ третьего ряда в контексте ограниченного количества доказательств, определяющих тактику лечения пациентов с неэффективностью терапии второго ряда (65). Несмотря на то, что проведено несколько исследований с использованием новых препаратов, когортные данные свидетельствуют о высокой смертности среди пациентов с неэффективностью АРТ второго ряда (502). Рекомендованы «схемы спасения» с использованием новых препаратов, таких как DRV/r, этравирин (ETV) и RAL, возможно, с предшествующим использованием ARV, который способен поддерживать остаточную вирусологическую активность, в частности, класса НИИОТ (503-505). Эти рекомендации были подтверждены в 2013 году на основании данных дополнительного исследования (506-509), однако подчеркивается необходимость поиска более эффективного с клинической и технической точки зрения подхода к разработке стратегии и тактики общественного здравоохранения в связи с АРТ третьего ряда (9).

Обоснование и подтверждающие доказательства

В последнее время получены данные нескольких рандомизированных контролируемых исследований и обсервационных когорт, касающиеся схем на основе DRV/r, ETV, DTG и RAL у получавших лечение взрослых людей, однако большинство исследований проводились в условиях популяций со средне-высоким и высоким уровнем дохода (430, 510–515). Многие из этих АРВ-препаратов были эффективными в проспективных исследованиях у детей и подростков (494). В целом имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности новых препаратов, таких как ИИ, второе поколение ИП и ННИОТ, у лиц с неэффективностью АРТ второго ряда. Однако у получавших АРТ пациентов с неэффективностью терапии первого и второго ряда часто наблюдается множественная устойчивость к НИОТ со снижением вирусологической эффективности препаратов; кроме того, имеется некоторая неопределенность в отношении того, позволяет ли продолжение или циклическое повторение ранее применявшихся НИОТ получить положительный клинический эффект за счет снижения жизнеспособности вируса и/или усиления восприимчивости, наблюдавшегося *in vitro*, вызываемого некоторыми мутациями, в сочетании с некоторой остаточной противовирусной активностью этих препаратов (516–518). Кроме того, поскольку НИОТ часто ассоциируются с кумулятивной токсичностью, продолжение их использования в схемах третьего ряда, вероятно, не является оптимальным вариантом и может приводить к повышенной нагрузке таблетками и риску лекарственных взаимодействий. Отказ от НИОТ в схемах третьего ряда в настоящее время стал более реальным благодаря растущей доступности новых классов АРВ-препаратов с различным профилем резистентности.

Был проведен систематический обзор с метаанализом, цель которого заключалась в сравнении новых НИОТ-сберегающих схем (то есть схем, не включающих НИОТ и содержащих новые препараты с минимальным риском перекрестной резистентности с ранее использовавшимися режимами) и новых НИОТ-содержащих схем у пациентов с неудачей терапии первого и второго ряда (470). Представлено три сравнительных исследования, включавших НИОТ-сберегающие и НИОТ-содержащие новые схемы для пациентов, у которых оказались неэффективными схемы лечения на основе ННИОТ и ИП. Одно исследование представляло собой открытое исследование III фазы, включавшее 360 пациентов (519). Остальные два исследования представляли собой проспективные обсервационные когортные исследования с участием соответственно 122 и 689 пациентов (520, 521). Данные относительно АРТ третьего ряда у детей, подростков и беременных женщин крайне ограничены. Учитывая отсутствие данных об этих популяциях, разумно экстраполировать результаты исследований у взрослых людей, однако данные по фармакокинетике и безопасности новых препаратов играют особенно значимую роль для детей и беременных женщин.

Анализ показал, что НИОТ-сберегающие и НИОТ-содержащие схемы сравнимы с точки зрения вирусологической супрессии. Эффективность, определявшаяся по количеству клеток CD4, указывала на превосходство НИОТ-содержащих схем, однако это различие не было статистически значимым. Что касается других исходов, таких как смертность, СПИД-индикаторные заболевания, серьезные нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, обусловленные лечением, отмена лечения, отмена вследствие нежелательных явлений и риск лекарственной устойчивости, все они указывали на превосходство НИОТ-сберегающих схем, однако статистически значимых различий также не наблюдалось. Эти данные свидетельствуют о том, что НИОТ-сберегающие схемы, возможно, обладают лучшей переносимостью, однако необходимы дополнительные доказательства этого предположения у пациентов с большим опытом лечения.

В связи с ограниченностью данных, свидетельствующих о том, что НИОТ-сберегающие схемы столь же эффективны, как НИОТ-содержащие «режимы спасения», рекомендации ВОЗ 2013 года по терапии третьего ряда перенесены и в руководство 2015 года. Необходимы дополнительные данные по фармакокинетике, безопасности и эффективности «режимов спасения» у детей, подростков и беременных женщин. В всех странах необходимо стремиться соблюсти равновесие между необходимостью разработки стратегии АРТ третьего ряда и распространением и оптимальным использованием АРТ первого и второго ряда. Кроме того, многие страны сталкиваются с финансовыми

ограничениями, которые ограничивают развитие схем терапии третьего ряда. В таблице 4.19 представлены потенциальные варианты схем третьего ряда в зависимости от ранее использовавшихся предпочтительных вариантов терапии первого и второго ряда.

Таблица 4.19. Обзор вариантов последовательности АРТ первого, второго и третьего ряда у взрослых, подростков, беременных женщин и детей

| Группы населения | Схемы первого ряда | Схемы второго ряда | Схемы третьего ряда |
|--|--------------------|---|--|
| Взрослые и подростки (>10 лет) | 2 НИОТ + EFV | 2 НИОТ + ATV/r или LPV/r ^a 2 НИОТ + DRV/r ^b | DRV/r ^b + DTG ^c (или RAL) ± 1–2 НИОТ |
| | 2 НИОТ + DTG | 2 НИОТ + ATV/r или LPV/r 2 НИОТ + DRV/r | DRV/r ^b + 2 НИОТ ± НИИОТ Оптимизация схемы с использованием генотипического профиля |
| Беременные или кормящие грудью женщины | 2 НИОТ + EFV | 2 НИОТ + ATV/r или LPV/r ^a 2 НИОТ + DRV/r ^b | DRV/r ^b + DTG ^c (или RAL) ± 1–2 НИОТ |
| | | 2 НИОТ + EFV | 2 НИОТ + ATV/r ^a или LPV/r |
| Дети (от 0 до 10 лет) | 2 НИОТ + LPV/r | Дети до 3 лет: 2 НИОТ + RAL ^d Дети старше 3 лет: 2 НИОТ + EFV или RAL | RAL (or DTG) ^f + 2 NRTIs DRV/r ^g + 2 NRTIs DRV/r ^g + RAL (или DTG) ^f ± 1–2 NRTIs |
| | 2 НИОТ + EFV | 2 НИОТ + ATV/r ^a или LPV/r | |

^a RAL + LPV/r можно использовать в качестве альтернативной схемы второго ряда у взрослых и подростков.

^b У пациентов, ранее получавших ИП, рекомендуемая доза DRV/r должна составлять 600 мг/100 мг два раза в день.

^c Данные по безопасности и эффективности использования DTG у беременных женщин и подростков до 12 лет пока не получены.

^d Если RAL недоступен, вносить изменения не рекомендуется, за исключением случаев выраженного клинического прогрессирования заболевания или отсутствия приверженности, конкретно связанного с плохими вкусовыми качествами LPV/r. В этом случае следует рассмотреть возможность перехода на схему терапии второго ряда на основе NVP. В соответствии с одобренным использованием EFV у детей до 3 лет, в качестве альтернативы можно рассмотреть схему на основе EFV. Необходимы, однако, дополнительные данные, которые позволят оптимальным образом использовать EFV в данной популяции (см. таблицу 4.18).

^e ATV/r может использоваться в качестве альтернативы LPV/r у детей старше 3 месяцев. Однако ограниченная доступность лекарственных форм, пригодных для использования у детей младше 6 лет, отсутствие FDC и необходимость раздельного приема усиливающей дозы RTV должны учитываться при принятии решения о выборе данной схемы.

^f RAL может использоваться у детей с неэффективностью терапии второго ряда на основе ИП, если DTG недоступен и если RAL не применялся в предыдущих схемах. В настоящее время DTG одобрен только для детей 12 лет и старше, однако продолжаются исследования, направленные на определение дозировки этого препарата у младших детей, и в ближайшее время ожидается, что он будет одобрен для младших возрастных групп.

^g DRV/r не следует использовать у детей младше 3 лет.

ATV = атазанавир; DRV = дарунавир; DTG = долутегравир; EFV = эфавиренз; LPV = лопинавир, НИИОТ = ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; НИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, NVP = невирапин, ИП = ингибитор протеазы, r = ритонавир; RAL = ралтегравир.

Вопросы реализации рекомендаций

По мнению ВОЗ, во всем мире менее 1% людей, получающих АРТ, используют схемы третьего ряда, однако потребность в разработке схем третьего ряда будет возрастать по мере роста доступности мониторинга вирусной нагрузки и дальнейшего распространения схем АРТ первого и второго ряда (239) Стоимость препаратов третьего ряда либо выше, чем стоимость схем первого и второго ряда, либо еще не установлена, что может ограничить внедрение схем третьего ряда во многих странах с ограниченными ресурсами. Несмотря на желательность разработки стратегии доступа к АРТ третьего ряда, это не должно конкурировать с распространением АРТ первого и второго ряда.

Особые аспекты, касающиеся детей, подростков и беременных женщин

Исследования, посвященные использованию многих новых АРВ-препаратов в рамках схем третьего ряда у детей и подростков, а также во время беременности и грудного вскармливания, крайне немногочисленны, а данные, касающиеся фармакокинетики и безопасности, практически отсутствуют. В результате должна быть разработана стратегия, учитывающая преимущества и риски, при неэффективности терапии второго ряда.

В систематическом обзоре с сетевым метаанализом, проведенном при разработке данного руководства, показаны в целом хорошая переносимость и достаточная эффективность новых препаратов у пациентов с опытом лечения (494). Однако не обнаружено прямых сравнений, которые позволили бы в полной мере оценить клиническое превосходство одного препарата над остальными. С учетом ограниченности доступных данных, у детей в качестве препаратов третьего ряда рекомендованы DRV и DTG (355). Имеется неопределенность в отношении того, следует ли использовать эти препараты совместно или в рамках стандартных базовых схем НИОТ. DRV не может использоваться у детей до 3 лет и предоставляется в виде самостоятельного препарата в рамках гуманитарной программы лишь в отдельных странах (493). Кроме того, отсутствует FDC-форма DRV с RTV для детей. DTG в настоящее время одобрен для подростков с 12 лет, однако доступность этого препарата, как ожидается, будет ограниченной. В настоящее время проводится исследование безопасности и подбора доз (исследование IMPAACT 1093), завершение которого в 2016 году, как ожидается, послужит основой для одобрения применения препарата у детей строгими регуляторными органами. RAL служит альтернативным вариантом для использования у детей, у которых неэффективна терапия второго ряда на основе ИП; его использование следует рассмотреть, если нет возможности применить DTG (таблица 4.18).

Дети, у которых неэффективна терапия второго ряда, при отсутствии возможности использовать новые АРВ-препараты должны продолжать схему с хорошей переносимостью. Если АРТ прекращается, следует обратить внимание на профилактику ОИ, симптоматическое облегчение и обезболивание.

Данные о применении новых препаратов третьего ряда у беременных и кормящих грудью женщин ограничены. В последней версии «Реестра применения антиретровирусных препаратов во время беременности» сообщается всего о 200 документированных случаях внутриутробной экспозиции ИИ, хотя, вероятно, это количество увеличится по мере распространения DTG в качестве препарата первого ряда (442). Для ингибиторов интегразы не получены экспериментальные указания на токсичность в отношении развивающегося плода у животных, однако, учитывая отсутствие хорошо контролируемых исследований у беременных женщин, а также фармакокинетические данные, которые могли бы служить основой для определения доз ИИ во время беременности, DTG следует применять при беременности лишь в случае четких клинических показаний. Что касается DTV, описано достаточное количество случаев экспозиции в первом триместре, которое позволило бы выявить двукратное увеличение риска врожденных пороков, однако подобное увеличение к настоящему времени не подтверждено. В случае если беременная женщина нуждается в АРТ третьего ряда, обоснованным может быть использование как DRV, так и DTG, поскольку польза от их применения, вероятно, перевесит потенциальные риски их использования (таблица 4.19).

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дальнейшие исследования в ряде областей, посвященных разработке стратегии АРТ третьего ряда в условиях ограниченности ресурсов. Приоритетными направлениями являются мониторинг клинических исходов у лиц, получающих АРТ второго ряда, однократный ежедневный прием DRV/r и RAL в качестве альтернативы схемам на основе НИОТ в рамках АРТ второго ряда, разработка термостабильных лекарственных форм DRV/r и оценка фармакокинетики, безопасности и эффективности новых препаратов у детей, подростков и беременных женщин. Имеется насущная необходимость оценки фармакокинетики и безопасности DTG у беременных женщин. Кроме того, требуется проведение исследований в рамках фармаконадзора, включая изучение долгосрочной безопасности и потенциальные взаимодействия с препаратами, используемыми для лечения ТБ, малярии, гепатита, и опиоид-заместительной терапией. По мере развития эпидемии в условиях ограниченных ресурсов крайне необходимо проведение пилотных исследований по внедрению АРТ третьего ряда в условиях с ограниченными возможностями и ресурсами.

Литература

- 1 Tenthani L, Haas AD, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout JJ, 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(4):589–98.
- 2 Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Web Supplement B.
- 3 Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyon C, Mongwenyana C et al. Rapid ART initiation reduces loss between HIV testing and treatment: the RapIT Trial. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015, Seattle, Washington, 23–26 February 2015. [Abstract 1091].
- 4 ClinicalTrials.gov [website]. The START (a streamlined ART initiation strategy) Study (START-ART) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810289>, accessed 2 February 2016).
- 5 Pangaia Global AIDS Foundation. Preliminary report of the community consultation for the WHO 2015 consolidated treatment guidelines update. Acceptability of early initiation of antiretroviral therapy (ART) and viral load monitoring: values and preferences of service users and providers 2015. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
- 6 Gupta A, Nadkarni G, Yanf WT, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e28691.
- 7 Brinkhof MW, Boule A, Weigel R, Messou E, Mathers C, Orrell C et al. Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Med*. 2009;6:e1000066.
- 8 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.
- 9 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en>, accessed 25 August 2015).
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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. In: 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).
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*. 2011;171:1560–9.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.

- 22 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.
- 23 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.
- 24 HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24:123–37.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Gallant JE, Hulbert E, Harley C. Health outcomes associated with the timing of antiretroviral therapy initiation. In: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rome, Italy, 17–20 July 2011 (Abstract CDB320; <http://www.iasociety.org/Abstracts/A200742892.aspx>, accessed 25 August 2015).
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Tanser F, Barnighausen T, Graspa 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.
- 37 He N, Duan S, Ding Y, Rou K, McGoggan J, Jia M et al. Antiretroviral therapy reduces HIV transmission in discordant couples in rural Yunnan, China. *PLoS One*. 2013;8:e77981.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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).
- 41 WHO, UNICEF, 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).
- 42 Siedner MJ, Ng CK, Basset 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.
- 43 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.
- 44 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.

- 45 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.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle-income countries. *Prev Chron Dis*. 2012;9:E93.
- 51 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.
- 52 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. In: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 3–6 March 2014 (oral late breaker abstract 153LB).
- 53 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.
- 54 Jia Z, Mao Y, Zhang F, Ruan Y, Ma Y, Li J 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:808–22.
- 61 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.
- 62 Boletim Epidemiológico – AIDS e DST, Ano III, no. 1. Brasília: Ministry of Health; 2014.
- 63 Nsanzimana S. Rapid assessment report of Rwanda’s test and treat strategy for key populations as part of 2013 HIV treatment guidelines (data from HIV, STI and Viral Hepatitis, Rwanda Biomedical Center, 2015). (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183599/1/WHO_HIV_2015.35_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
- 64 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.
- 65 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).
- 66 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.
- 67 Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther*. 2010;15(Suppl. 1):3–8.
- 68 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.
- 69 The HIV Modelling Consortium. Priorities for HIV care in sub-Saharan Africa: a population perspective. 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/WSI%20HIVMC%20GRC%20report_2015-09-29.pdf,

- accessed 2 February 2016).
- 70 The UNAIDS gap report. Geneva: UNAIDS; 2014 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf, accessed 19 October 2015).
 - 71 Irvine C. Values and preferences regarding timing of ART initiation. Web Supplement C.
 - 72 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.
 - 73 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.
 - 74 Pulerwitz J, Bongartz J. Tackling stigma: fundamental to an AIDS-free future. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e311–12.
 - 75 Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH) [website]. San Francisco: Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH); 2015 (<http://www.searchendaids.com>, accessed 25 August 2015).
 - 76 The max ART Project [website]. Victoria, Canada: The Communication Initiative; 2013 (<http://www.cominit.com/africa/content/maxart-project>, accessed 25 August 2015).
 - 77 Botswana Combination Prevention Project (BCPP) [website]. London: PANGEA HIV; 2015 (<http://www.pangea-hiv.org/Network/botswana-prevention>, accessed 25 August 2015).
 - 78 HPTN 071 (popART) [website]. HIV Prevention Trials Network; 2015 (http://www.hptn.org/research_studies/hptn071.asp, accessed 25 August 2015).
 - 79 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).
 - 80 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).
 - 81 Azman H, Taylor KD, Horvath H, Leidich A, Keating R, Essajee S et al. Option B+ versus option B for improving outcomes for women with HIV infection and their infants: a systematic review, 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
 - 82 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.
 - 83 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.
 - 84 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.
 - 85 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.
 - 86 Minnare 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.
 - 87 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.
 - 88 Thomas TK, Masaba R, Borkow 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.
 - 89 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.
 - 90 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.
 - 91 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.
 - 92 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.

- 93 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.
- 94 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.
- 95 Philips T, Thebus E, Bekker LG, Mcintyre J, Abrams EJ and Myer L. Disengagement of HIV-positive pregnant and postpartum women from antiretroviral therapy services: a cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19242.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 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. In: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June– 3 July 2013 [Abstract MOADO203].
- 101 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, Seattle, Washington, USA, 23–26 February 2015 [Abstract 874/Session P-T3].
- 102 Kamuyango 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.
- 103 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.
- 104 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. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, USA, 23–26 February 2015 [Abstract 875/Session P-T3].
- 105 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. In: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013 [Abstract MOPE112].
- 106 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.
- 107 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. In: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013 [Abstract WELBC01].
- 108 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.
- 109 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.
- 110 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*. 2016;27:462–8.
- 111 Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Bassett J, Larson B et al. 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.
- 112 De Walque D. Sero-discordant couples in five African countries: implications for prevention strategies. *Popul Dev Rev*. 2007;33(3):501–23.
- 113 Kenya AIDS Indicator Survey, 2012. Nairobi: Ministry of Health, Kenya; 2012 (<http://www.nacc.or.ke/images/documents/KAIS-2012.pdf>, accessed 27 October 2015).
- 114 Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective: technical update on treatment optimization. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70920/1/9789241503792_eng.pdf, accessed 16 October 2015).

- 115 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.
- 116 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.
- 117 Ishikawa N, Shimbo T, Miyano S, Sikazwe I, Mwango 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.
- 118 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.
- 119 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.
- 120 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].
- 121 Phillips T, McNairy M, Zerbe A, Myer L, Abrams EJ. Postpartum transfer of care among HIV-infected women initiating antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Jul 28 [Epub ahead of print].
- 122 Woldesenbet 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 SAPMTCTE). *PLoS One*. 2015;10:e0132425. doi: 10.1371/journal.pone.0132425. eCollection 2015.
- 123 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).
- 124 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).
- 125 Auld AF, Agolory SG, Shiraishi 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.
- 126 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.
- 127 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.
- 128 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 (http://www.unicef.org/eapro/Lost_in_Transitions.pdf, accessed 31 October 2015).
- 129 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.
- 130 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.
- 131 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).
- 132 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.
- 133 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/ μ l: a systematic review and meta-analysis. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
- 134 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. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
- 135 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.

- 136 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.
- 137 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.
- 138 Koech 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.
- 139 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.
- 140 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.
- 141 Bygrave 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.
- 142 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.
- 143 Kima SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28:1945–56.
- 144 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.
- 145 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.
- 146 Documenting the implementation of test and treat for children and adolescents less than 15 years: a rapid assessment. Kampala: Ministry of Health, Uganda; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183599/1/WHO_HIV_2015.35_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
- 147 Ngoksin E, Ninahazwe C, Bhila J, Musah L, Beryl CA, Watson K et al. “Taking them forever and taking them on time”: the treatment and care needs of adolescents living with HIV. 2015 In: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe 29 November–4 December 2015. [Poster A-751-0002-01669].
- 148 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. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
- 149 Bernays S, Papparini 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 Breathe and ARROW social science teams. May 2015.
- 150 Koller M, Patel K, Chi BH, Wools-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.
- 151 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).
- 152 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.
- 153 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.
- 154 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.
- 155 Global AIDS Response Progress Reporting 2015. Geneva: UNAIDS; (in press) (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf, accessed 31 October 2015).
- 156 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 Pediatr*. 2009;9:54.
- 157 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.

- 158 December 2013 addendum to the antiretroviral treatment guidelines for Uganda. Kampala: Ministry of Health, Uganda; 2013 (<http://www.kisizihospital.org/wp-content/uploads/files/2013/10/Addendum-National-ART-Rx-Guidelines-Dec-2013.pdf>, accessed 31 October 2015).
- 159 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.
- 160 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.
- 161 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.
- 162 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.
- 163 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.
- 164 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.
- 165 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.
- 166 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.
- 167 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.
- 168 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.
- 169 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. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 [Abstract 37].
- 170 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.
- 171 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.
- 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. In: 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/posters/iasposter_paed_art/en, accessed 25 August 2015).
- 173 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.
- 174 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.
- 175 Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A et al. Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts <200 cells/μl: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0122587. Doi:10.1371/journal.pone.0122587.
- 176 Xavier Blanc F, Sok T, Laureillard D, Torand L, Rekecawicz D, Nerrienet E et al. for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–81.
- 177 Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–91.
- 178 Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likanonasakul S, Suwanvattana P et al. for the TIME Study Team. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:377–83.
- 179 Mfinanga S, Kirenga B, Chanda D, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective,

- international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14: 563–71.
- 180 Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients: findings from the SAPiT Trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):313–24. doi:10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00004.
- 181 Shao H, Crump J, Ramadhani H, Uiso L, Ole-Nguynine S, Moon A et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25(12):1277–85. DOI: 10.1089/aid.2009.0100.
- 182 Sinha S, Shekhar R, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis.* 2012;12:168.
- 183 Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011;365:1492–501.
- 184 Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:32–39.
- 185 Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1482–91.
- 186 Keating R, Horvath H, Taylor K, Azman H, Leidich A, Baddeley A et al. Optimal timing of antiretroviral therapy in patients with HIV infection and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. 2015. Web Supplement B.
- 187 Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS.* 2013;27:2577–86.
- 188 Luetkemeyer A, Kendall M, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson C et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A54221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:423–8.
- 189 Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole S, Adimora A, Behets F et al. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS.* 2010;24:1341–9.
- 190 Torok ME, Bich Yen NT, Hong Chau TT, Hoang Mai HT, Phu NP, Mai PP et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1374–83.
- 191 Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).
- 192 Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of clinical illness associated with seroconversion. *Lancet.* 1985;1:537.
- 193 Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:445.
- 194 Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4⁺ T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:8869–73.
- 195 Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis.* 1993;17(1):59–65.
- 196 Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis.* 2004;189(10):1785–92.
- 197 Pilcher CD, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Bategay M, Harr T, Yerly S et al. Sexual transmission during the incubation period of primary HIV infection. *JAMA.* 2001;286:1713–14.
- 198 McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(1):11–23.
- 199 Ananworanich J, Schuetz A, Vanderveeten C, Sereti I, de Souza M, Rerknimitr R et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One.* 2012;7:e33948.
- 200 Wyl Vv, Gianella S, Fischer M, Niederoest B, Juster H, Bategay M et al. Early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection results in a transient reduction of the viral setpoint upon treatment interruption. *PLoS One.* 2011;6:e27463.
- 201 Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1169–78.
- 202 Sáez-Cirión A, Bachus C, Hocqueloux L, Avettand-Fencel V, Girault I, Lecroux C et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a

- long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003211.
- 203 Steingrover R, Pogany K, Fernandez Garcia E, Jurriens S, Brinkman K et al. HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008;22:1583–8.
- 204 Hogan CM, Degrudda V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et al. The Setpoint Study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis.* 2011;205(1):87–96.
- 205 Buzon MJSK, Stone AB, Pereyra P, Rosenberg E, Yu XG, Lichterfeld M. Reduced HIV-1 reservoir size after 10 years of suppressive antiretroviral therapy in patients initiating treatment during primary infection. In: *The Fifth International Workshop on HIV Persistence During Therapy, St Maarten, West Indies, 6–9 December 2011* [Abstract 33].
- 206 Grijnsen M, Steingrover R, Wit F, de Wolf F, Lange J, Verbon A et al. An RCT comparing no treatment with 24 or 60 weeks of temporary ART during primary HIV infection. In: *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, 27 February to 2 March 2011.* [Abstract 161]
- 207 Chéret A, Nembot G, Mélard A, Lascoux C, Siana L, Mialhes P et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:387.
- 208 Schuetz A, Deleage C, Sereti I, Rerknimitr R, Phanuphak N, Phuang-gem Y et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog.* 2014;10(12):e1004543.
- 209 Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2005;191:1403–9.
- 210 Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G et al. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet.* 2011;378:256–68.
- 211 Carlson JM, Schaefer M, Monaco DC, Batorsky R, Claiborne DT, Prince J et al. HIV transmission. Selection bias at the heterosexual HIV-1 transmission bottleneck. *Science.* 2014;345:1254031.
- 212 Cohen MS, Dye C, Fraser C, Miller WC, Powers KA, Williams BG. HIV treatment as prevention: debate and commentary—will early infection compromise treatment-as-prevention strategies? *PLoS Med.* 2012;9:e1001232.
- 213 Fonner VA, Denison J, Kennedy CE, O'Reilly K, Sweat M. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD001224.
- 214 Bellan SE, Dushoff J, Galvani AP, Meyers LA. Reassessment of HIV-1 acute phase infectivity: accounting for heterogeneity and study design with simulated cohorts. *PLoS Med.* 2015;12(3):e1001801.
- 215 Pinkerton SD. How many sexually-acquired HIV infections in the USA are due to acute-phase HIV transmission? *AIDS.* 2007;21(12):1625–9.
- 216 Xiridou M, Geskus R, de Wit J, Coutinho R, Kretzschmar M. Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men. *AIDS.* 2004;18(9):1311–20.
- 217 Coutinho FA, Lopez LF, Burattini MN, Massad E. Modelling the natural history of HIV infection in individuals and its epidemiological implications. *Bull Math Biol.* 2001;63(6):1041–62.
- 218 Kretzschmar M, Dietz K. The effect of pair formation and variable infectivity on the spread of an infection without recovery. *Math Biosci.* 1998;148(1):83–113.
- 219 Koopman JS, Jacquez JA, Welch GW, Simon CP, Foxman B, Pollock SM et al. The role of early HIV infection in the spread of HIV through populations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;14(3):249–58.
- 220 Pinkerton SD, Abramson PR. Implications of increased infectivity in early-stage HIV infection. Application of a Bernoulli-process model of HIV transmission. *Eval Rev.* 1996;20(5):516–40.
- 221 Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM Jr. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7(11):1169–84.
- 222 Prabhu VS, Hutchinson AB, Farnham PG, Sansom SL. Sexually acquired HIV infections in the United States due to acute-phase HIV transmission: an update. *AIDS.* 2009;23(13):1792–4.
- 223 Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis.* 2010;202 (Suppl. 2):S270–7.
- 224 Schackman BR, Goldie SJ, Weinstein MC, Losina E, Zhang H, Freedberg KA. Cost-effectiveness of earlier initiation of antiretroviral therapy for uninsured HIV-infected adults. *Am J Public Health.* 2001;91(9):1456–63.
- 225 Priddy FH, Pilcher CD, Moore RH, Tambe P, Park MN, Fiscus SA et al. Detection of acute HIV infections in an urban HIV counseling and testing population in the United States *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(2):196–202.

- 226 The treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support. Geneva: World Health Organization; 2011 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment/en/index.html>, accessed 16 October 2015).
- 227 Short-term priorities for antiretroviral drug optimization; meeting report (London, UK, 18–19 April 2011). Geneva: World Health Organization; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44642/1/9789241501941_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
- 228 Developing dosing guidance for new and upcoming formulations of paediatric antiretrovirals in line with Treatment 2.0 priorities; meeting report (Geneva, Switzerland, 25–26 October 2011). Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric_arv/en/, accessed 16 October 2015).
- 229 Hirschsall G, Schwartlander B. Treatment 2.0: catalysing the next phase of scale-up. *Lancet*. 2011;378(9787):209–11.
- 230 WHO informal consultation on medium- and long-term priorities for ARV drug optimization. (Montreux, Switzerland, 29–31 May 2012). Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/think_tank/en/, accessed 16 October 2015).
- 231 Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2013;8(1):12–18.
- 232 Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2013;8(6):591–9.
- 233 Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G et al. Systematic review and meta-analysis: patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2014;19(5):501–13.
- 234 van Oosterhout JJ, Mallewa J, Kaunda S, Cahgoma N, Njalale Y, Kampira E et al. Stavudine toxicity in adult longer-term ART patients in Blantyre, Malawi. *PLoS One*. 2012;7:e42029.
- 235 Menezes CN, Maskew M, Sanne I, Crowther NJ, Raal FJ. A longitudinal study of stavudine-associated toxicities in a large cohort of South African HIV infected subjects. *BMC Infect Dis*. 2011;11:244.
- 236 Castelnovo B, Kiragga A, Kanya MR, Manabe Y. Stavudine toxicity in women is the main reason for treatment change in a 3-year prospective cohort of adult patients started on first-line antiretroviral treatment in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56:59–63.
- 237 Phan V, Thai S, Choun K, Lynen L, van Griensven J. Incidence of treatment-limiting toxicity with stavudine-based antiretroviral therapy in Cambodia: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7:e30647.
- 238 Brinkman K. Stavudine in antiretroviral therapy: is this the end? *AIDS*. 2009;23:1727–9.
- 239 Antiretroviral medicines in low-and-middle-income countries: forecasts of global and regional demand for 2014–2018: technical report. Geneva: World Health Organization; July 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/amds/arv-forecast2014-2018/en/>, accessed 16 October 2015).
- 240 Vrouenraets SM, Wit FW, van Tongeren J, Lange JM. Efavirenz: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(6):851–71.
- 241 Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(5):910–28.
- 242 Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-based regimens in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124279.
- 243 Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negro E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. *A neurobehavioral review*. *AIDS Rev*. 2009;11(2):103–9.
- 244 Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014;161:1–10.
- 245 Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19214.
- 246 Smith C, Ryom L, Monforte A, Resiss P, Mocroft A, El-Sadr W et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19512.
- 247 Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C et al. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAIDS*. 2015;69(4):422–9.
- 248 Hill A, Ananworanich J, Calmy A. Dose optimisation: a strategy to improve tolerability and lower antiretroviral drug prices in low and middle-income countries. *Open Infect Dis J*. 2010;(4): 85–91.
- 249 Hill A. Optimizing HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(1):34–40.
- 250 Flexner C, Plumley B, Brown Ripin DH. Treatment optimization: an outline for future success. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8(6):523–7.
- 251 Vento S, Lanzafame M, Lattuada E, Cainelli F, Restelli U, Foglia E. Dose reduction of antiretrovirals: a feasible and testable approach

- to expand HIV treatment in developing countries. *Trop Med Int Health*. 2013;18(1):40–4.
- 252 Crawford KW, Ripin DH, Levin AD, Campbell JR, Flexner C; Participants of Conference on Antiretroviral Drug Optimization. Optimising the manufacture, formulation, and dose of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:550–60.
- 253 Lundgren JD, Phillips A. Antiretroviral dose reduction: good for patients and rollout. *Lancet*. 2014;383(9927):1442–3.
- 254 Osterholzer DA, Goldman M. Dolutegravir: a next-generation integrase inhibitor for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):265–71.
- 255 WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2013: web annexes. What ART regimen to start with in adults, pregnant women, adolescents and children living with HIV (once-daily NNRTI regimens), Systematic reviews and GRADE tables (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90758/1/WHO_HIV_2013.29_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
- 256 Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA. Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e68995.
- 257 Ford N, Mofenson L, Shubber 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):S1–9.
- 258 WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Web annex. 2013. Monitoring for renal toxicity in people receiving tenofovir and on tenofovir toxicity and how it affects disability-adjusted life-years and quality-adjusted life-years. Systematic reviews and GRADE tables (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127935/1/WHO_HIV_2014.1_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 10 July 2015).
- 259 WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – Safety of efavirenz in pregnancy, 2015. Web Supplement B.
- 260 Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson J, Kanters S, Renaud F et al. Tenofovir Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis in press.
- 261 Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2015 (www.APRRegistry.com, accessed 8 July 2015).
- 262 WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines - systematic literature review report – What ART regimen to use as first-line, 2015. Web Supplement B.
- 263 Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796–806.
- 264 Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807–18.
- 265 Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013;27(11):1771–8.
- 266 Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS*. 2007;21 (17):2315–21.
- 267 Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS*. 2011;25 (6):F7–12.
- 268 Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65 (3):e118–21.
- 269 ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;383 (9927):1474–82.
- 270 McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*. 2014;74:1241–52.
- 271 Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, Garcia-Delgado R, Force L, Fernandez-Montero JM et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*. 2015;64:12–15.
- 272 Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P et al. Dolutegravir in HIV-2-infected patients with resistant virus to first-line integrase inhibitors from the French named patient program. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1521–7.
- 273 Hill A, Khoo S, Back D, Pozniak A, Boffito M. The drug interaction between rifampicin and efavirenz is time-dependent: systematic

- review of 12 pharmacokinetic studies. In: International AIDS Conference, Melbourne, Australia, July 2014 [Abstr MOPE040].
- 274 Dooley KE, Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis.* 2015;211(2):197–205.
- 275 Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(1):21–7.
- 276 Olagunju A, Bolaji O, Amara A, Else L, Okafor O, Adejuyigbe E et al. Pharmacogenetics of pregnancy-induced changes in efavirenz pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(3):298–306.
- 277 Hill A, Ford N, Boffito M, Pozniak A, Cressey T. Does pregnancy affect the pharmacokinetics of efavirenz? *AIDS.* 2014;28(10):1542–3.
- 278 Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(5):490–6.
- 279 National Institutes of Health. Open-label study of dolutegravir or efavirenz for human immunodeficiency virus (HIV) tuberculosis (TB) co-infection. (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02178592>, accessed 31 October 2015).
- 280 National Institutes of Health. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant HIV mothers and their neonates: a pilot study (DolPHIN1). (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02245022>, accessed 31 October 2015).
- 281 Clinton Health Access Initiative (CHAI). Product availability and cost savings opportunities for new ARVs (May 2015) (http://www.clintonhealthaccess.org/content/uploads/2015/11/CHAI-ARV-Market-Report-2015_FINAL.pdf, accessed 8 February 2016).
- 282 Global forecasts of antiretroviral demand for 2014–2018 and projection modelling for new antiretroviral formulations for 2015–2024 and update on hepatitis B & C: meeting report. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/amds/ARV-forecasting-meeting-2015/en/>, accessed 19 October 2015).
- 283 van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial; the 2NN Study. *Lancet.* 2004;363(9417):1253–63.
- 284 Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(4):371–6.
- 285 Knobel H, Guelar A, Montero M, Carmona A, Luque S, Berenguer N et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naïve patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Med.* 2008;9(1):14–18.
- 286 Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(5):538–9.
- 287 Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(3):772–6.
- 288 Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med.* 2006;7(4):255–60.
- 289 Aaron E, Kempf MC, Criniti S, Tedaldi E, Gracely E, Warriner A et al. Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication. *PLoS One.* 2010;5(9):e12617.
- 290 Bera E, Mia R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J.* 2012;102:855–9.
- 291 Ouyang DW1, Brogly SB, Lu M, Shapiro DE, Hershow RC et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS.* 2010;24(1):109–14.
- 292 Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS.* 2009;23(18):2425–30.
- 293 Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, da Cruz Gomes A et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med.* 2006;7(5):338–44.
- 294 Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013;27(7):1135–43.
- 295 Phasing out stavudine: progress and challenges. in: March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, accessed 16 October 2015).
- 296 Ford N, Gadot L, Lee J. Cost and cost-effectiveness of switching from d4T or AZT to a TDF-based first-line regimen in a resource-limited setting in rural Lesotho. *JAIDS.* 2011;58(3):e68–74.

- 297 Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Makanani B, Martinson F et al. PROMISE: efficacy and safety of 2 strategies to prevent perinatal HIV transmission. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 23–26 February, 2015 [Abstract 31LB] (<http://www.croiconference.org/sessions/promise-efficacy-and-safety-2-strategies-prevent-perinatal-hiv-transmission>, accessed 04 February 2016).
- 298 Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 2001;79(1):61–8.
- 299 Fixed-dose combinations for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. Geneva: World Health Organization; 2003 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6172e/>, accessed 31 October 2015).
- 300 Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(9):1297–307.
- 301 Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:115–25.
- 302 Clotet B, Carmena J, Pulido F, Luque I, Rodriguez-Alcantara F, Members COLCS. Adherence, quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. *HIV Clin Trials.* 2004;5(1):33–9.
- 303 Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDs.* 2010;24(2):87–96.
- 304 Manfredini V VA, Murri R, Mameli C, Trotta S, De Matteis G, Di Nello F et al. One-pill once a day HAART: simplification strategy maintaining adherence, efficacy and improving physical and psychological outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents and youths. In: Italian Conference on AIDS and Retroviruses, Florence, Italy, 27–29 March 2011. [Infection 2011 39 Suppl.1 (S69)]
- 305 Rutland E and Mani R. Patient treatment satisfaction after simplification to a fixed-dose combination of efavirenz/emtricitabine/tenofovir. *HIV Med.* 2009; 10(Suppl.1):11–56.
- 306 Watson M H-ZC, Sosa N, DeJesus E, Florance A. Patient satisfaction with abacavir (ABC)-lamivudine (3TC) fixed dose combination (FDC) tablet once daily (QD) compared with ABC and 3TC twice daily (BID) in HIV-1 infected patients. In: Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 14–18 November 2004. [E5S30008]
- 307 Rosso R, Di Biagio A, Maggiolo F, Nuivesu L, Callegaro A, Taramasso L. Patient-reported outcomes and low-level residual HIV-RNA in adolescents perinatally infected with HIV-1 after switching to one-pill fixed-dose regimen. *AIDS Care.* 2012;24(1):54–8.
- 308 Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumili S, Varshney M et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008;22(15):1951–60.
- 309 Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDs.* 2010;24(2):87–96.
- 310 Royal Tropical Institute KIT Health and Education. National HIV programme manager's perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection. 2015 Web Supplement C.
- 311 Dolutegravir (Tivicay) [package insert]. Food and Drug Administration. 2013 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf/, accessed 28 September 2015).
- 312 Chang B, Mohsin A, Sugandhi N, Prendergast A J, Abrams E, Penazzato M. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* (in press).
- 313 Ferrand RA, Briggs D, Ferguson J, Penazzato M, Armstrong A, MacPherson P et al. Viral suppression in adolescents on antiretroviral treatment: a review of the literature and critical appraisal of methodological challenges. *Trop Med Int Health.* 2016;25:325–33.
- 314 PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11:273–83.
- 315 Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. P1093 Study Team. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:1207–13.
- 316 Dehority W, Abadi J, Wiznia A, Viani RM. Use of integrase inhibitors in HIV-infected children and adolescents. *Drugs.* 2015;75:1483–97.
- 317 15 by 15 report. Geneva: UNAIDS; July 2015 (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/15_by_15_a_global_target_achieved, accessed 19 October 2015).
- 318 Musiime V, Kekitiinwa A, Mulenga V, Cook A, Abongomera M, Thomason M et al. CHAPAS 3: a randomised trial comparing stavudine vs zidovudine vs abacavir as NRTI backbone in NNRTI-based first-line ART in 478 HIV-infected children in Uganda and Zambia. In: 6th International Workshop on HIV Pediatrics, 2014; Melbourne, Australia, 18–19 July 2014.

- 319 Viread. Washington, DC: United States Food and Drug Administration; 2013 (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm190464.htm>, 31 October 2015).
- 320 Viread. London: European Medicines Agency; 2013 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMA-000533-PIP01-08-M04/pip_000375.jsp&mid=WC0b01ac058001d129, accessed 29 October 2015).
- 321 Use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents: a public health perspective – technical update on treatment optimization. Geneva: World Health Organization; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/tenofovir/en>, accessed 19 October 2015).
- 322 Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*. 2005;116:e846.
- 323 Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *J Infect Dis*. 2013;207 (Suppl 2):S85–92.
- 324 Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2005;65:413–32.
- 325 Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1591–601.
- 326 Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatr*. 2008;152:582–4.
- 327 WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic review report – adverse events associated with tenofovir and integrase inhibitors, 2015. Web Supplement B.
- 328 Hall A.M. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1011–23.
- 329 Prasitsuebsai W, Puthanakit T, Apornpong T, Keadpudsa S, Bunupuradah T, Chuanjaroen T, et al. Bone and renal safety at 96 weeks of TDF-containing regimens in HIV-infected Thai children. *Top Antivir Med*. 2014;22 (e-1):474.
- 330 Puthanakit T, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Ubolyam S et al. and the PREDICT Study Group. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use. *Pediatr Infect Dis*. 2013;32:252–3.
- 331 Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, Penazzato M, Leroy V. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(2):e64–e75.
- 332 Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:1403–12.
- 333 Tang MW, Kanki PJ, Shafer RW. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;54:862–75.
- 334 Kaletra (lopinavir/ritonavir): label change – serious health problems in premature babies. Washington, DC: United States Food and Drug Administration; 2013 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s045,021906s038lbl.pdf accessed 31 October 2015).
- 335 Interagency Task Team on Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Their Children (IATT). Fact sheet on lopinavir and ritonavir oral pellets 40 mg/10 mg (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>, accessed 16 October 2015).
- 336 Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1066 Study Team. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):413–22.
- 337 Prendergast AJ, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, Abrams EJ et al. Treatment of young children with HIV infection: using evidence to inform policymakers. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001273. doi: 10.1371/journal.pmed.1001273.
- 338 Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD004772.
- 339 Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*. 2010;363:1510–20.
- 340 Violarì A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012;366:2380–9.
- 341 Coovadia A, Abrams EJ, Strehlau K, Shiau S, Pinillos F, Martens L et al. Efavirenz-based antiretroviral therapy among nevirapine-exposed HIV-infected children in South Africa: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(17): 1808–1817.
- 342 Timité-Konan M, Meda N, Avit D, Coulibaly M, Amourissani-Folquet M, Malatestes M et al. Efavirenz-based therapy may simplify antiretroviral LPV-based therapy initiated in HIV-1-infected children before the age of 2 in West-Africa: the MONOD trial ANRS

12206. In: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015, Vancouver, Canada, 17–18 July 2015. [Abstract 5]
- 343 Kuhn L, Hunt G, Technau KG, Coovadia A, Ledwaba J, Pickerill S et al. Drug resistance among newly diagnosed HIV-infected children in the era of more efficacious antiretroviral prophylaxis. *AIDS*. 2014;28(11):1673–8.
- 344 Chakanyuka-Musanhu CC, Penazzato M, Apollo T, Dzangare J, Mtapuri-Zinyowera S, Mugurungi O et al. World Health Organization HIV drug resistance surveillance in children less than 18 months newly diagnosed with HIV in Zimbabwe. In: 7th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013. [TUPE278 –Poster presentation].
- 345 Violari A, Cotton M, Otwombe K, Hunt G, Kalimashe M, Panchia R et al. Does early initiation of ART in infants affect virological and resistance outcomes? Data from the CHER trial after 6 years of follow up. In: Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, 11–15 November 2012. [O224– oral abstract].
- 346 Donegan KL, Walker AS, Dunn D, Judd A, Pillay D, Menson E et al. Collaborative HIV Paediatric Study; UK HIV Drug Resistance Database. The prevalence of darunavir-associated mutations in HIV-1-infected children in the UK. *Antivir Ther*. 2012;17:599–603.
- 347 Achan J, Kahuru A, Ikilezi G, Ruel T, Clark T, Charlebois E et al. Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children. *N Engl J Med*. 2012;367:2110–18.
- 348 Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, New Drug Application approval. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/205425orig1s000TAltr.pdf, accessed 19 October 2015).
- 349 Musiime V, Fillekes Q, Kekitiinwa A, Kendall L, Keishanyu R, Namuddu R et al. The pharmacokinetics and acceptability of lopinavir/ritonavir minitab sprinkles, tablets, and syrups in African HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(2):148–54.
- 350 Kekitiinwa A, Musiime V, Thomason M, Lallemand M, Baptiste D, Walker SA et al. Acceptability of lopinavir/r minitabs (pellets), tablets and syrups in HIV-infected children. In: 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 23–26 February 2015 [Poster 955] (<http://www.croiconference.org/sessions/acceptability-lopinavir-r-minitabs-tablets-and-syrups-hiv-infected-children>, accessed 19 October 2015).
- 351 Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, Meyers T, Martens L, Sherman G et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1082–90.
- 352 Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, Martens L, Hu CC, Meyers T et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:521–30.
- 353 Isentress [package insert]. Food and Drug Administration; 2013. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022145s028,203045s0051bl.pdf, accessed 28 September 2015).
- 354 Pillay D, Albert J, Bertagnolio S, Boucher C, Brun-Vezinet F, Clotet B et al. Implications of HIV drug resistance on first- and second-line therapies in resource-limited settings: report from a workshop organized by the Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network. *Antivir Ther*. 2013;18(6):831–6.
- 355 Paediatric ARV Drug Optimization 2. Meeting report; 8–9 December 2014. Geneva, Switzerland: WHO; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>, accessed 19 October 2015).
- 356 Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2:e438–44.
- 357 Rabie H, Denti P, Lee J, Kindra G, Coovadia A, Pillay S et al. Lopinavir ritonavir (1:1 ratio) in the presence of rifampicin is not inferior to lopinavir ritonavir (4:1 ratio) in the absence of rifampicin in human immune deficiency virus (HIV) children. Interim analysis of an open label sequential non-randomized pharmacokinetics study. In: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver, Canada, 17–18 July 2015. [LB1– Oral presentation].
- 358 Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/123/efavirenz>, accessed 19 October 2015).
- 359 van Dijk JH1, Sutcliffe CG, Hamangaba F, Bosisis C, Watson DC, Moss WJ. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PLoS One*. 2013;8:e55111.
- 360 Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001608.
- 361 Moodley D, Esterhuizen T, Reddy L, Moddley P, Singh B, Ngaleka L et al. Incident HIV infection in pregnant and lactating women and its effect on mother-to-child transmission in South Africa. *J Infect Dis*. 2011;203:1231–4.
- 362 Humphrey J, Marind E, Mutas K, Moulton LH, Iliff PJ, Ntozini R et al. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: a prospective cohort study. *BMJ*. 2010;341:c6580
- 363 Beste S, Essajee S, Hannaford A, Dara J, Penazzato M. Optimal ARV prophylaxis in infants at high-risk of acquiring HIV 2015. Web Supplement B.
- 364 Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al.; NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol team. Three

- postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2368–79.
- 365 Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Mouldley D, Manji K et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379 (9812):221–8.
- 366 Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS.* 2013;27:991–1000.
- 367 Lallemand M. ARV intensification to prevent intrapartum HIV transmission in late comers. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canada, 19–22 July 2015. [Abstract MOAC0204].
- 368 Irvine C. Values and preferences regarding the duration of infant prophylaxis, 2015. Web Supplement C.
- 369 Schneider S, Peltier A, Gras A, Arendt V, Karasi-Omes C, Mujawamariwa A et al. Efavirenz in human breast milk, mothers', and newborns' plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48:450–4.
- 370 Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R et al.; DART Trial team. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001217.
- 371 Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Côte d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEMAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1315.
- 372 Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group, Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis.* 2004;189:2154–2166.
- 373 Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Mwiya M, Thea DM. Potential impact of new WHO criteria for antiretroviral treatment for prevention of mother-to-child HIV transmission. *AIDS.* 2010;24:1374–7.
- 374 Harrigan R. Measuring viral load in the clinical setting. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;10:34–40.
- 375 Bonner K, Mezochow A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64:74–8.
- 376 Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS.* 2008;22:289–99.
- 377 Miller WC, Powers KA, Smith MK, Cohen MS. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):459–64.
- 378 Estill J, Ford N, Salazar-Vizcaya L, Haas A, Blaser N, Egger M et al. and IeDEA Southern Africa. The estimated need of second-line antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa 2015–2030: mathematical modelling study. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, Vancouver, Canada, 19–22 July 2015. [Abstract WEAD0304].
- 379 Gilks CF, Walker AS, Munderi P, Kityo C, Reid A, Katabira E et al. A single CD4 test with 250 cells/mm³ threshold predicts viral suppression in HIV-infected adults failing first-line therapy by clinical criteria. *PLoS One.* 2013;8(2):e57580.
- 380 Mallett S, Karkourou A, Iokwundu C, Young T, Deeks J, Soares-Weiser K et al. A systematic review of initial viral load (VL) testing after ART initiation. *Enhance Reviews.* 2015. Web Supplement B.
- 381 Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8:e55747.
- 382 Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardot E, Morlat P et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/μl? *Clin Infect Dis.* 2010;51:611–19.
- 383 Ford N, Stinson K, Gale H, Mills E, Stevens W, Pérez González M et al. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2015;18:20061.
- 384 Havlin DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA.* 2001;286:171–9.
- 385 Rutherford GW, Anglemeyer A, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Penazzato M et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS.* 2014;28:161–9.
- 386 Koller M, Fatti G, Chi BH, Keiser O, Hoffmann CJ, Wood R et al. Implementation and operational research: risk charts to guide targeted HIV-1 viral load monitoring of ART: development and validation in patients from resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(3):e110–19.
- 387 Predicting 1-year mortality using current CD4 percent and count in children on antiretroviral therapy. the IeDEA Southern Africa

Collaboration. Web Supplement C.

- 388 Yotebieng M, Meyers T, Behets F, Davies MA, Keiser O, Nkonyani KZ et al. Age-specific and sex-specific weight gain norms to monitor antiretroviral therapy in children in low-income and middle-income countries. *AIDS*. 2015;29(1):101–9.
- 389 Chow E, Read T, Chen M, Fehler G, Bradshaw C, Fairley C. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients. *HIV Med*. 2015;16(3):196–200.
- 390 Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med*. 2013;173(18):1746–8.
- 391 Duncan C, Schmid M, Schwab U, Price D, Ong E. Futility of CD4⁺ monitoring in HIV-1 patients with CD4⁺ cell count above 350 cells/ μ l on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(17):2638–9.
- 392 Davies MA, Ford N, Rabie H, Fatti G, Stinson K, Giddy J et al. Reducing CD4 monitoring in children on antiretroviral therapy with virologic suppression. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1361–4.
- 393 Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(5):484–94.
- 394 Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS*. 2014;28(7):1049–57.
- 395 Vojnov L. Dried blood spot samples can be used for HIV-1 viral load testing with most currently available viral load technologies: a pooled data meta-analysis and systematic review Web Supplement B.
- 396 Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral-load-informed differentiated care. *Nature* 528; S66–S76.
- 397 WHO HIV drug resistance surveillance concept notes (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, accessed 27 October 2015).
- 398 Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;191(3):339–47.
- 399 Bussmann H, Wester CW, Thomas A, Novitsky V, Okezie R, Muzenda T et al. Response to zidovudine/didanosine-containing combination antiretroviral therapy among HIV-1 subtype C-infected adults in Botswana: two-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:37–46.
- 400 Lyagoba F, Dunn DT, Pillay D, Kityo C, Robertson V, Tugume S et al. Evolution of drug resistance during 48 weeks of zidovudine/lamivudine/tenofovir in the absence of real-time viral load monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:277–83.
- 401 Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix ML, Le Tiec C, et al. Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC Infect Dis*. 2009;9:81.
- 402 Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet*. 2006;367:1335–42.
- 403 Garrido C, Zahonero N, Fernandes D, Serrano D, Silva AR, Ferraria N, Autunes F et al. Subtype variability, virological response and drug resistance assessed on dried blood spots collected from HIV patients on antiretroviral therapy in Angola. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:694–8.
- 404 Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, Aghokeng A, Kenfack A, Bourgeois A et al. Low levels of antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO) public health approach to monitor antiretroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1318–22.
- 405 Rougemont M, Nchotu Ngang P, Stoll B, Delhumeau C, Hill A, Ciuffi L. Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naïve HIV infected patients. A randomized controlled study (MiniZID). *HIV Med*. 2016;17:206–15.
- 406 Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnaon DM, Russ R et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest*. 2009;89(5):513–19.
- 407 Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:41–7.
- 408 Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz vs. fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes – a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:535–40.
- 409 Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 743–746.
- 410 Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, Dejesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. for the 903 Study Group. Efficacy and safety of

- tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191–201.
- 411 WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – adverse reactions associated with tenofovir and integrase inhibitors, 2015. Web Supplement B.
- 412 Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):52–8.
- 413 Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606–15.
- 414 Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Res*. 2012;96:65–9.
- 415 Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26:867–75.
- 416 Young J, Wang Q, Fux CA, Bernasconi E, Furrer H, Vernazza P et al. The rate of recovery in renal function when patients with HIV infection discontinue treatment with tenofovir. *HIV Med*. 2014;15(8):505–10.
- 417 Kamkuemah M1, Kaplan R, Bekker LG, Little F, Myer L. Renal impairment in HIV-infected patients initiating tenofovir-containing antiretroviral therapy regimens in a primary healthcare setting in South Africa. *Trop Med Int Health*. 2015;20(4):518–26.
- 418 Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):496–505. doi: 10.1086/655681.
- 419 Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:354908.
- 420 Young J, Schafer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012;26:567–75.
- 421 Mallett S, Soares-Weirse K, Grande A, Ochodo E, Young T and Deeks J. A systematic review of the accuracy of urine glucose dipstick testing, for detecting the development of renal toxicity in HIV-infected patients taking tenofovir, 2015. Web Supplement B.
- 422 KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, 2012 [website] (<http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>, accessed 7 July 2015).
- 423 De Leon JIL, Mata-Marin JA, Andrade-Fuentes K, Huerta-Garcia G, Dominguez-Hemosillo JC, Gaytan-Martinez J. Strong correlation between protein reagent strip and protein-to-creatinine ratio for detection of renal dysfunction in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *AIDS Res. Ther*. 2015;12:8.
- 424 WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – assessing the accuracy of glycosuria or proteinuria/albuminuria dipsticks for screening and monitoring tubulopathy associated with tenofovir in resource limited setting, 2015. Web Supplement B.
- 425 van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12 (2):111–18.
- 426 Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381(9868):735–43.
- 427 Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*. 2013;207(5):740–8.
- 428 Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subject. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(4):990–6.
- 429 Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamics and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(11):981–94.
- 430 Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN et al. for the BENCHMRK Study teams. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):587–96
- 431 Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH for the ANRS 12 180 Reflate TB study group. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:459–67.

- 432 D.A.D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417–26.
- 433 Giaquinto C, Rampon O, Penazzato M, Fregonese F, De Rossi A, D'Elia R. Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in children. *Clin Drug Invest*. 2007;27(8):509–31.
- 434 Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. for the PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–79.
- 435 Guo Y, Shi L, Hong H, Su Z, Fuscoe J, Ning B. Studies on abacavir-induced hypersensitivity reaction: a successful example of translation of pharmacogenetics to personalized medicine. *Sci China Life Sci*. 2013;56(2):119–24. [Erratum in *Sci China Life Sci*. 2013;56(3):292].
- 436 Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reisfeld B, Scholfield NC et al. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):68–76.
- 437 Paediatric European Network for Treatment (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nevirapin in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9308):733–40.
- 438 Saez-Llorens X, Nelson RP, Jr., Emmanuel P, Wiznia A, Mitchell C, Church JA et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics*. 2001;107(1):E4.
- 439 Li H, Marley G, Ma W, Wei C, Cai W, Tucker J et al. The role of ARV toxicities/side effects in influencing adherence among HIV-infected individuals: a qualitative meta-synthesis.. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017265, accessed 8 February 2016).
- 440 Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negro E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. *A neurobehavioral review*. *AIDS Rev*. 2009;11(2):103–9.
- 441 Ford N, Mofenson L, Shubber 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. 2013 WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs: evidence and implementation. *AIDS*. 2014;28 (Suppl. 2):S1–9.
- 442 Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2015 (www.APRRegistry.com, accessed 8 July 2015).
- 443 Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf H. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate. In: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, 3–6 March 2014. [Oral presentation, March 5, 2014, Abs # 71].
- 444 Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: Early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012;26(9):1151–9.
- 445 Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1567–72.
- 446 Ades V, Mwesigwa J, Natureeba P, Clark TD, Plenty A, Charlebois E et al. Neonatal mortality in HIV-exposed infants born to women receiving combination antiretroviral therapy in Rural Uganda. *J Trop Pediatr*. 2013;59(6):441–6.
- 447 Chen JY, Ribaud H, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1695–705.
- 448 Short CE, Douglas M, Smith JH, Taylor GP. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Med*. 2014;15(4):233–8.
- 449 Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, Teglas JP et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1348–60.
- 450 Timing of Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis, Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F et al. In press.
- 451 First PROMISE study results confirm WHO recommendations to treat pregnant women and reduce mother-to-child-transmission of HIV. World Health Organization, Press release, notes for media, 18 November 2014 (<http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/promise-study-result/en/>, accessed 8 July 2015).
- 452 Treatment of tuberculosis guidelines – fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
- 453 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World

- Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 16 October 2015).
- 454 Rodriguez-Torres M. Focus on drug interactions: the challenge of treating hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs in the HIV-positive patient. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):50–7.
- 455 Bichupan K, Dietrich DT. Hepatitis C in HIV-infected patients: impact of direct-acting antivirals. *Drugs.* 2014;74:951–61.
- 456 Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).
- 457 Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, accessed 31 October 2015).
- 458 Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/, accessed 15 February 2016).
- 459 Tseng A, Hills-Niemenen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(5):559–72.
- 460 Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en/, accessed 30 September 2015).
- 461 Achhra AC, M Boyd MA. Antiretroviral regimens sparing agents from the nucleoside(tide) reverse transcriptase inhibitor class: a review of the recent literature. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1): 33.
- 462 De Luca A, Hamers RL, Schapiro JM. Antiretroviral treatment sequencing strategies to overcome HIV type 1 drug resistance in adolescents and adults in low-middle-income countries. *J Infect Dis.* 2013;207 (suppl 2):S63–9.
- 463 Barnhart M, Shelton JD. ARVs: the next generation. Going boldly together to new frontiers of HIV treatment. *Glob Health Sci Pract.* 2015;3(1):1–11.
- 464 Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A et al. on behalf of the EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2014;371:234–47.
- 465 Amin J, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Losso MH, Nwizu CA et al. Raltegravir non-inferior to nucleoside based regimens in second-line therapy with lopinavir/ritonavir over 96 weeks: a randomised open label study for the treatment of HIV-1 infection. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118228.
- 466 McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs.* 2009;69(4):477–503.
- 467 Deeks ED. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs.* 2014;74:99–125.
- 468 Khan S, Das M, Andries A, Deshpande A, Mansoor H, Saranchuk P et al. Second-line failure and first experience with third-line antiretroviral therapy in Mumbai, India. *Glob Health Action.* 2014;7:24861.
- 469 Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV/AIDS.* 2013;8(6):591–9.
- 470 WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines - systematic literature review report – Which ART regimen to switch to when failing treatment, 2015. Web Supplement B.
- 471 Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther.* 2012;17 (7):1351–61.
- 472 Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Le Moing V, Ndeye FTG, Sawadogo A et al. on behalf of the 2LADY study group. Efficacy and safety of three second line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. *AIDS.* 2015;29:1473–81.
- 473 Laker E, Mambule I, Nalwanga D, Musaazi J, Kiragga A, Parkes-Ratanshi R. Boosted lopinavir vs boosted atazanavir in patients failing a NNRTI first line regimen in an urban clinic in Kampala. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl. 3):19792.
- 474 Patel AK, Patel KK, Naik E, Jingyi D, Ranjan R, Patel JK et al. Comparison of the effectiveness of low-dose indinavir/ritonavir (IDV/r)-versus atazanavir/ritonavir (ATV/r)-based generic antiretroviral therapy in NNRTI-experienced HIV-1-infected patients in India. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2011;10 (2):111–18.
- 475 SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, Mohapi L et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label,

- non-inferiority study. *Lancet*. 2013;381(9883):2091–9.
- 476 Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007;21(4):395–402.
- 477 Haubrich R, Berger D, Chialide P, Colson A, Conant M, Gallant J et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*. 2007;21(6):F11–18.
- 478 Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011;25(7):929–39.
- 479 Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9581):49–58.
- 480 Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):1139–45.
- 481 Acosta EP, Kendall MA, Gerber JG, Alston-Smith B, Koletar SL, Zolopa AR et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3104–10.
- 482 Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3336–42.
- 483 Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38:426–9.
- 484 la Porte C, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1553–60.
- 485 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, accessed 10 August 2015).
- 486 Mudzviti T, Shamu T, Chimbetete C, Maponga CC, Morse GD. Rifabutin for treating tuberculosis in HIV-infected adult patients receiving boosted protease inhibitor containing ART regimen: experiences of neutropenia from an urban clinic. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, USA, 23–26 February 2015. [Abstract TUPB276].
- 487 Nijland HM, L'homme RF, Rongen GA, van Uden P, van Crevel R, Boeree MJ et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*. 2008;22(8):931–5.
- 488 Decloedt EH, McLlerron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3195–200.
- 489 Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Lars P et al. for the SMART INSIGHT study group. Frequent hepatitis B virus (HBV) rebound among HIV–HBV coinfecting patients following antiretroviral therapy interruption in the SMART study. *AIDS*. 2010;24(6):857–65.
- 490 Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2852–6.
- 491 Dooley KE, Kim PS, Williams SD, Hafner R. TB and HIV therapeutics: pharmacology research priorities. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:874083.
- 492 Penazzato M, Lee J, Capparelli E, Essajee SM, Ford N, Ojoo A et al. Optimizing drugs to reach treatment targets for children and adolescents living with HIV. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:20270.
- 493 New horizons advancing pediatric HIV care. In: Elisabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation [website] (<http://www.ped aids.org/pages/treatmentdonation>, accessed 28 September 2015).
- 494 Lazarus E, Nicol S, Penazzato M, Cotton M, Tablante E, Violari A. Second and third line antiretroviral therapy options for children and adolescents: a systematic review. In: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver, Canada, 17–18 July 2015. [Abstract 23].
- 495 Zononi BC, Sunpath H, Feeney ME. Pediatric response to second-line antiretroviral therapy in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(11):e49591.
- 496 Orrell C, Levison J, Ciaranello A, Bekker LG, Kuritzkes DR, Freedberg KA et al. Resistance in pediatric patients experiencing virologic failure with first- and second-line antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):644–7.
- 497 van Zyl GU, van der Merwe L, Claassen M, Cotton MF, Rabie H, Prozesky HW et al. Protease inhibitor resistance in South African

- children with virologic failure. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:1125–7.
- 498 Meyers T, Sawry S, Wong JY, Moultrie H, Pinillos F, Fairlie L et al. Virologic failure among children taking lopinavir/ritonavir-containing first-line antiretroviral therapy in South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(2):175–9.
- 499 Taylor BS, Hunt G, Abrams EJ, Coovadia A, Meyers T, Sherman G et al. Rapid development of antiretroviral drug resistance mutations in HIV-infected children less than two years of age initiating protease inhibitor-based therapy in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011;27:945–56.
- 500 Bailey H; on behalf of the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) in EuroCoord. Safety of atazanavir and darunavir in patients in paediatric cohorts in Europe and Thailand: a model for ART pharmacovigilance. In: 19th International Workshop on HIV Observational Databases, Catania, Sicily, 26–28 March 2015. [poster].
- 501 Götte M1, Arion D, Parniak MA, Wainberg MA. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. *J Virol.* 2000;74(8):3579–85.
- 502 Ajose O, Mookerjee S, Mills EJ, Boule A, Ford N. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26:929–38.
- 503 Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Bethune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(10):1275–80.
- 504 Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):339–54.
- 505 Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther.* 2009;31(4):692–704.
- 506 Gatell JM, Katlama C, Grinsztejn B, Eron JJ, Lazzarin A, Vittecoq D et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:456–63.
- 507 Steigbigel RT, Cooper DA, Tepler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis.* 2010;50:605–12.
- 508 Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010;15:1045–52.
- 509 Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:489–93.
- 510 Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, noninferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382:700–8.
- 511 Capetti A, Meraviglia P, Landonio S, Sterrantino G, Di Biagio A, Lo Caputo S et al. Four years data of raltegravir-based salvage therapy in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: the SALIR-E Study. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(2):189–94.
- 512 Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir plus etravirine dual regimen in antiretroviral therapy-experienced patients: a multicenter clinical experience. *HIV Clin Trials.* 2014;15(4):140–50.
- 513 Arathoon E, Bhorat A, Silaghi R, Crauwels H, Lavreys L, Tambuyzer L et al. Week 48 results of a phase IV trial of etravirine with antiretrovirals other than darunavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-experienced adults. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19783.
- 514 Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis.* 2014;210(3):354–62.
- 515 Vingerhoets J, Calvez V, Flandre P, Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF et al for the Etravirine Cohort Study Group. Efficacy of etravirine combined with darunavir or other ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-1-infected patients: an observational study using pooled European cohort data. *HIV Med.* 2015;16(5):297–306.
- 516 Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L and Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4⁺ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis.* 2005;41:729–37.
- 517 Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L et al. for the COLATE study group. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther.* 2006;11(6):761–70.
- 518 Is reduction of viral fitness a valid antiviral approach? *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2007;4(4):267–72.

- 519 Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting NRTI from ARV regimens is not inferior to adding NRTI in treatment-experienced HIV+ subjects failing a protease inhibitor regimen: the ACTG OPTIONS Study. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, 3–6 March 2013. [Abstract 153LB].
- 520 Imaz A, Llibre JM, Mora M, Mateo G, Camacho A, Blanco JR et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2194.
- 521 Di Biagio A, Ricci E, Viscoli C, Mesini A, Menzaghi B, Carenzi L et al. for the CISA Group. The use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors sparing regimens in treatment-experienced HIV-1 infected patients. *Curr HIV Res.* 2013;11(3):179–86.









КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ВЕДЕНИЕ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ КОИНФЕКЦИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5

| | | |
|-----|---|-----|
| 5.1 | Введение | 192 |
| 5.2 | Профилактика, скрининг и ведение наиболее распространенных коинфекций | 192 |
| 5.3 | Профилактика, скрининг и ведение других сопутствующих заболеваний у людей, живущих с ВИЧ, и оказание им долгосрочной помощи | 215 |

5 КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ВЕДЕНИЕ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СОПУТСТВУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ

5.1 Введение

Различные коинфекции, сопутствующие заболевания и другие нарушения здоровья являются весьма распространенным явлением среди людей, живущих с ВИЧ, и их следует учитывать в процессе лечения и ухода за больными, в том числе при определении сроков лечения и выборе конкретных АРВ-препаратов. В этом разделе представлен краткий обзор наиболее распространенных и важных нарушений здоровья. В нем обобщены отобранные ключевые рекомендации из уже существующих руководств ВОЗ и смежных материалов, с упором на вопросы скрининга, профилактики и определения сроков проведения АРТ в связи с этими нарушениями, но не рассматриваются вопросы более комплексного ведения пациентов. Для соответствующих ранее опубликованных рекомендаций даются первоисточники. Эти рекомендации не анализировались в процессе разработки руководства от 2015 г.

Анализ фактических данных был предпринят в 2015 г. в отношении пробного лечения туберкулеза (ТБ), депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний у людей, живущих с ВИЧ. Руководство предоставляется, несмотря на отсутствие официальных рекомендаций по пробному лечению ТБ. Также представлены новые рекомендации по скринингу и лечению депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний у людей, живущих с ВИЧ.

5.2 Профилактика, скрининг и ведение наиболее распространенных коинфекций

5.2.1 Профилактика ко-тримоксазолом

Предпосылки и обоснование

Ко-тримоксазол (СТХ) - комбинация двух противомикробных препаратов с фиксированными дозами (сульфаметоксазола и триметоприма), применяющаяся для лечения различных бактериальных, грибковых и протозойных инфекций. Профилактика СТХ является сильной, хорошо переносимой и недорогой мерой, принимаемой для снижения связанной с ВИЧ заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ. СТХ - это незапатентованное лекарственное средство, широко доступное в условиях с ограниченными ресурсами.

В 2006 г. первое руководство ВОЗ по профилактике СТХ в условиях с ограниченными ресурсами рекомендовало использование профилактической терапии СТХ в качестве неотъемлемого компонента в лечении ВИЧ (1). В 2014 г. это руководство было пересмотрено и обновлено в части расширения доступа к АРТ и более раннего ее начала (2). В последние годы появились новые данные, показывающие, что с расширением доступа к АРТ профилактика СТХ продемонстрировала ряд преимуществ помимо предупреждения некоторых jirovecii [PCP], и токсоплазмоза) и сокращения связанной с ВИЧ смертности

Рекомендации

Профилактика ко-тримоксазолом у взрослых

Профилактика ко-тримоксазолом (СТХ) рекомендована взрослым пациентам (включая беременных женщин) с тяжелой или продвинутой клинической стадией ВИЧ-инфекции (стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ) и/или с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

В условиях высокой распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций (ТБИ) профилактику ко-тримоксазолом следует начинать независимо от количества CD4-клеток или стадии заболевания по классификации ВОЗ (условная рекомендация, среднее качество доказательств).

Профилактика ко-тримоксазолом может быть прекращена у взрослых (включая беременных женщин) с ВИЧ-инфекцией со стабильным клиническим состоянием на фоне АРТ, с признаками восстановления иммунитета и снижения вирусной нагрузки (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

В условиях высокой распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций профилактику ко-тримоксазолом следует продолжать независимо от количества CD4-клеток или стадии заболевания по классификации ВОЗ (условная рекомендация, среднее качество доказательств).

Рутинная профилактика ко-тримоксазолом должна проводиться у всех ВИЧ-инфицированным пациентов с активной формой ТБ независимо от количества CD4-клеток (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

Профилактика ко-тримоксазолом у ВИЧ-инфицированных младенцев, детей и подростков

Профилактика ко-тримоксазолом рекомендуется у младенцев, детей и подростков с ВИЧ-инфекцией независимо от клинических проявлений и состояния иммунной системы. Приоритет следует отдавать всем детям младше 5 лет независимо от количества клеток CD4 или клинической стадии, а также детям с тяжелой или продвинутой клинической стадией ВИЧ-инфекции (клиническая стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ) и/или с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

В условиях высокой распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций профилактику ко-тримоксазолом следует продолжать до взрослого возраста независимо от того, проводится ли АРТ (условная рекомендация, среднее качество доказательств).

В условиях низкой распространенности малярии и бактериальных инфекций профилактика ко-тримоксазолом может быть прекращена у детей 5 лет и старше в стабильном клиническом состоянии и/или достигших вирусологической супрессии на фоне АРТ длительностью как минимум 6 месяцев, при условии, что количество CD4 составляет >350 клеток/мм³ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Профилактика ко-тримоксазолом рекомендована для ВИЧ-экспонированных младенцев в возрасте 4-6 недель, ее следует продолжать до тех пор, пока ВИЧ-инфекция не будет исключена по результатам соответствующего возрасту теста на ВИЧ для постановки окончательного диагноза после полного прекращения грудного вскармливания (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Источник: Руководство по постконтактной профилактике ВИЧ и профилактике ВИЧ-ассоциированных инфекций ко-тримоксазолом у взрослых, подростков и детей: рекомендации с позиций общественного здравоохранения – дополнение от декабря 2014 г. к сводному руководству по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции от 2013 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

среди людей с низким количеством CD4 клеток. Эти преимущества относятся к профилактике малярии и тяжелых бактериальных инфекций (ТБИ) у взрослых и детей с ВИЧ.

Эффективность профилактики СТХ в снижении смертности среди людей, начинающих АРТ с числом CD4 350 клеток/мм³ или ниже и/или клинической стадией ВОЗ 3 или 4, подтверждается доказательствами среднего качества из девяти наблюдательных исследований (3–11). Кроме того, новая расширенная рекомендация по применению профилактики СТХ основана на недавнем систематическом анализе, который показал эффективность профилактики СТХ в снижении смертности, ТБИ, малярии и числа госпитализаций у взрослых и подростков с ВИЧ, вне зависимости от клинических и иммунологических показателей (12). Одно рандомизированное клиническое исследование у детей с ВИЧ показало лучшие показатели выживаемости, независимо от возраста и количества клеток CD4, а также поддержало расширение профилактики СТХ в детской популяции, особенно в местах с высоким уровнем распространенности малярии и/или ТБИ (13,14).

Продолжение профилактики СТХ независимо от статуса АРТ, возраста, количества CD4-клеток или клинической стадии ВОЗ в условиях с высокой распространенностью малярии и/или ТБИ рекомендуется также на основании данных, полученных из рандомизированных контролируемых исследований, которые показывают значительное снижение риска госпитализации, малярии и диареи у взрослых и детей с ВИЧ в условиях с высоким уровнем распространенности малярии и/или ТБИ (15–17). Кроме того, рекомендация продолжать профилактику СТХ в условиях с высоким уровнем распространенности малярии и/или ТБИ может упростить ведение пациентов с ВИЧ, прогнозирование и вопросы управления поставками.

Риски и польза от продолжения профилактики СТХ в сравнении с ее прекращением после подавления вируса с помощью АРТ также были оценены в условиях с низкой заболеваемостью малярией и ТБИ. Два исследования показали, что количество случаев ПЦП и летальных исходов было сходным у людей, получающих АРТ, которые достигли вирусной супрессии и имели уровень CD4 выше 100 клеток/мм³ в обеих группах исследования (18,19). В этих условиях может рассматриваться прекращение профилактики СТХ у взрослых на основании клинических, иммунологических и вирусологических параметров, указывающих на восстановление иммунитета с помощью АРТ, хотя качество доказательств варьирует от низкого до очень низкого (2). Тем не менее, в условиях с низкой распространенностью малярии и/или ТБИ, а также с ограниченным или отсутствующим доступом к тестированию на CD4, профилактика СТХ не должна прекращаться.

Рекомендация по применению профилактики СТХ во время беременности у женщин и подростков, живущих с ВИЧ, чтобы предотвратить развитие осложнений малярии и избежать одновременного профилактического лечения малярии по прерывистой схеме, сохраняется на основании систематического анализа, показывающего, что профилактика СТХ не уступает профилактическому лечению малярии по прерывистой схеме во время беременности в отношении смертности, низкой массы тела при рождении, плацентарной малярии, материнской смертности и тяжелых нежелательных явлений (20). Рекомендация по прекращению профилактики СТХ по окончании периода риска передачи инфекции у ВИЧ-экспонированных неинфицированных детей также сохраняется, так как не имеется достаточных доказательств для установления клинической эффективности профилактики СТХ у таких детей.

В таблице 5.1 обобщены критерии для назначения и прекращения профилактики СТХ у взрослых, подростков, беременных женщин и детей с ВИЧ.

Таблица 5.1. Критерии назначения и прекращения профилактики ко-тримоксазолом

| Популяция | Рекомендации | |
|--|---|---|
| | Критерии назначения профилактики ко-тримоксазолом | Критерии прекращения профилактики ко-тримоксазолом |
| Взрослые с ВИЧ (включая беременных женщин) | <ul style="list-style-type: none"> • Назначается всем с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (клиническая стадия ВОЗ 3 или 4 или уровнем CD4 \leq 350 клеток/мм^{3а} • В условиях с высоким уровнем распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций^b: назначается всем вне зависимости от клинической стадии ВОЗ и количества CD4-клеток | <ul style="list-style-type: none"> • Может быть прекращена у клинически стабильных пациентов^c с признаками восстановления иммунитета и/или вирусной супрессии на фоне АРТ^{d,e} • В условиях с высоким уровнем распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций: должна быть продолжена |
| Дети и подростки с ВИЧ | <ul style="list-style-type: none"> • Назначается всем вне зависимости от клинической стадии ВОЗ и количества CD4-клеток • В первую очередь: (1) назначать всем младше 5 лет, вне зависимости от клинической стадии ВОЗ или уровня CD4; (2) назначать всем старше 5 лет с продвинутой стадией ВИЧ инфекции (клиническая стадия ВОЗ 3 или 4) или с уровнем CD4 \leq 350 клеток/мм³ | <ul style="list-style-type: none"> • В условиях с высоким уровнем распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций: должна продолжаться до достижения совершеннолетия • В условиях с низким уровнем распространенности малярии и тяжелых бактериальных инфекций: может быть прекращена у тех, кто старше 5 лет, клинически стабилен, с признаками восстановления иммунитета^f и/или вирусной супрессии на фоне АРТ |
| ВИЧ-экспонированные неинфицированные младенцы | <ul style="list-style-type: none"> • Назначается всем с 4-6-недельного возраста | <ul style="list-style-type: none"> • Вплоть до прекращения риска передачи ВИЧ или исключения вероятности ВИЧ-инфекции^g |
| Люди, живущие с ВИЧ и ТБ^h | <ul style="list-style-type: none"> • Назначается всем в активной форме ТБ независимо от уровня CD4 | <ul style="list-style-type: none"> • До соответствия критериям прекращения у взрослых или детей |

^a Эта группа также приоритетна для назначения АРТ (в соответствии с рекомендацией ВОЗ по АРТ от 2013 г. в объединенных руководствах по применению антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции)

^b Условия с высоким уровнем распространенности малярии и/или ТБИ включают страны с низким и средним уровнем дохода и высокой смертностью среди детей младше 5 лет (http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_under_five/en).

^c Клинически стабильные взрослые пациенты определяются как те, кто получает АРТ в течение не менее одного года без каких-либо новых явлений, соответствующих клинической стадии ВОЗ 2, 3 или 4.

^d Уровень CD4 $>$ 350 клеток/мм³ с вирусной супрессией рассматривается как признак восстановления иммунитета (в некоторых странах может быть принято пороговое значение CD4 $>$ 500 клеток/мм³).

^e ВОЗ признает, что в условиях с низкой распространенностью малярии и ТБИ, где СТХ применяется главным образом в качестве профилактики некоторых СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций (ПЦП и токсоплазмоза), руководства предназначены для отмены СТХ у взрослых ВИЧ-инфицированных, получающих АРТ в течение не менее 1 года, при наличии признаков вирусной супрессии и восстановления иммунитета с уровнем CD4 $>$ 200 клеток/мм³.

^f Показателем восстановления иммунитета у детей старше 5 лет является уровень CD4 $>$ 350 клеток/мм³ и снижение вирусной нагрузки.

^g В условиях с высоким трансмиссивным потенциалом по малярии может быть рассмотрено расширение профилактики СТХ у ВИЧ-экспонированных неинфицированных детей в возрасте до двух лет.

^h Первоисточник рекомендации: «Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон». Женева: ВОЗ; 2012.

Вопросы реализации рекомендаций

Некоторые из основных препятствий на пути реализации профилактики СТХ включают систему снабжения и проблемы управления, ведущие к дефициту продукции; наложение на пациентов расходов на лечение и/или наблюдение; недостаточная подготовка, надзор и/или наставничество медицинских работников; малый охват консультирования и тестирования на ВИЧ и отсутствие координации в рамках различных программ. Национальные программы могут осуществлять принципы и рекомендации по профилактике СТХ более эффективно на основе подходов, показанных во Вставке 5.1

Вставка 5.1. Шаги по улучшению реализации принципов и рекомендаций по профилактике СТХ на национальном уровне

- Адаптировать рекомендации ВОЗ с учетом национального контекста.
- Оптимизировать национальные и местные системы управления поставками лекарственных средств для обеспечения постоянного наличия СТХ в медицинских учреждениях.
- Обеспечить финансирование проведения профилактики СТХ, чтобы гарантировать, что расходы на СТХ не лягут на пациентов.
- Обеспечить координацию с программами по малярии на уровне государства в отношении рекомендаций, касающихся профилактического лечения малярии по прерывистой схеме во время беременности и сезонной химиопрофилактики малярии у детей младше 5 лет.
- Обеспечить профилактику СТХ для нуждающихся в ней людей в ТБ учреждениях, учреждениях по охране здоровья матери и ребенка и при опиоидной заместительной терапии (ОЗТ).
- Расширить масштабы подготовки и информирования работников здравоохранения.
- Расширять знания о профилактике СТХ на местном уровне.
- Обеспечить соблюдение прав человека (например, люди, живущие с ВИЧ, должны всегда давать согласие на профилактику СТХ).
- Обеспечить снабжение высококачественным СТХ.
- Обеспечить мониторинг токсичности в отношении побочных реакций, в особенности при долгосрочной профилактике СТХ.
- Оценить соответствие принципам ВОЗ и влияние профилактики СТХ на здоровье населения.

5.2.2 Туберкулез

Общая информация

ТБ является наиболее частой причиной смерти у госпитализированных ВИЧ-инфицированных взрослых и детей, что составляет около трети всей смертности (21). Систематический анализ патологоанатомических исследований среди взрослых ВИЧ-инфицированных показал, что суммарная распространенность по результатам исследований трупов составляет почти 40%, приблизительно в половине случаев инфекция была ранее не распознана.

Регулярное обследование ВИЧ-инфицированных на симптомы ТБ, включающие высокую температуру, кашель любой продолжительности, потерю веса и ночную потливость, поможет идентифицировать людей, которые должны быть либо срочно направлены на диагностику ТБ, либо должны получать профилактическую терапию. Было показано, что комбинированное применение профилактической терапии изониазидом (ПТИ) и АРТ как предупреждает развитие ТБ, так и уменьшает показатели смертности от туберкулеза, в том числе у людей с более высоким числом CD4-клеток (23,24). Своевременное назначение АРТ и применение стратегии трех "И" в отношении ВИЧ/ТБ (интенсивное выявление случаев ТБ, ПТИ и инфекционный контроль) крайне важны для предупреждения ТБ и смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ.

Широко распространенный метод диагностики ВИЧ-ассоциированного ТБ с помощью микроскопического исследования мокроты является весьма сложной задачей у ВИЧ-инфицированных, что приводит к задержке установления диагноза и ошибочному диагнозу. Одобренные ВОЗ молекулярные тест-системы на основе нуклеиновых кислот (например, Xpert MTB/RIF) улучшают пропускную способность и скорость постановки диагноза, и должны шире применяться во всех клинических ситуациях, связанных с ВИЧ. В этом разделе представлен обзор фактического материала и соответствующие рекомендации по использованию анализа мочи на выявление LAM-антигена для диагностики и пробного лечения ТБ у людей, живущих с ВИЧ, с серьезно ослабленным иммунитетом. Актуальный обзор фактического материала по срокам назначения АРТ у пациентов с ТБ представлен в разделе 4.3.5.

Диагностика и лечение ТБ

Рекомендации

- Вместо стандартной микроскопии, культурального исследования и теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) следует использовать Xpert MTB/RIF в качестве первоначального диагностического теста у взрослых и детей с подозрением на ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или ВИЧ-ассоциированный ТБ (взрослые: сильная рекомендация, высокое качество доказательств; дети: очень низкое качество доказательств).
- Методу Xpert MTB/RIF следует отдать предпочтение перед стандартной микроскопией и культуральным исследованием как первоначальному диагностическому тесту для образцов спинномозговой жидкости у пациентов с подозрением на ТБ-менингит (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).
- Метод Xpert MTB/RIF можно использовать вместо обычных методов (включая стандартную микроскопию, культуральное или гистопатологическое исследование) при тестировании отдельных нереспираторных образцов (лимфатических узлов и других тканей) у пациентов с подозрением на внелегочный ТБ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Источник: Метод Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного ТБ у взрослых и детей: обновленная стратегия ВОЗ. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_policyupdate/en).

- За исключением случаев, особо описанных ниже и касающихся ВИЧ-инфицированных людей с низким числом клеток CD4 или тяжелобольных^a, метод ИФА мочи на липоарабиноманнан (LF)-LAM не следует использовать для диагностики ТБ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Метод LF-LAM можно использовать как вспомогательный метод диагностики активного ТБ у госпитализированных живущих с ВИЧ взрослых пациентов с признаками и симптомами ТБ (легочного и/или внелегочного) при числе CD4 ≤ 100 клеток/мм³ или тяжелобольных^a независимо от числа клеток CD4 или с неизвестным уровнем CD4 (условная рекомендация, низкое качество доказательств).^b
- LF-LAM не следует использовать для скрининга активного ТБ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Источник: Использование ИФА мочи с липоарабиноманном (LF-LAM) для диагностики и скрининга активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: стратегическое руководство. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf).

- Больные ТБ с известным ВИЧ-положительным статусом, а также больные ТБ, проживающие на территориях с высокой распространенностью ВИЧ, должны проходить, по меньшей мере, шестимесячный курс лечения рифампицином. Оптимальная периодичность приема препарата – ежедневно в течение интенсивной фазы и фазы продолжения лечения (сильная рекомендация: высокое качество доказательств).

^a «Тяжелобольной» определяется по четырем опасным признакам: частота дыхания >30/мин, температура тела >39°C, частота сердечных сокращений >120/мин и неспособность передвигаться без посторонней помощи.

^b Эта рекомендация также относится и к взрослым, живущим с ВИЧ, которые наблюдаются амбулаторно и имеют признаки и симптомы ТБ (легочного и/или внелегочного), уровень CD4 меньше или равный 100 клеток/мм³ или тяжело больны, независимо от уровня CD4 или с неизвестным уровнем CD4, на основании обобщенных данных по стационарным больным. Эта рекомендация также относится и к детям, живущим с ВИЧ, которые имеют признаки и симптомы ТБ (легочного и/или внелегочного) на основании обобщенных данных по взрослым пациентам, принимая во внимание то, что эти данные весьма ограничены и что существуют опасения относительно низкой специфичности анализа LF-LAM у детей.

Источник: Стратегия ВОЗ по совместным усилиям против распространения ТБ/ВИЧ-инфекции: руководство для разработчиков национальных программ и других заинтересованных лиц. Женева: Всемирная организация здравоохранения 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en).

Раннее выявление ТБ среди ВИЧ-инфицированных путем тщательной оценки симптомов и признаков, диагностика с использованием надлежащей тест-системы (т.е. Xpert MTB/RIF) и быстрое начало противотуберкулезной терапии важны для повышения выживаемости и качества жизни, а также снижения вероятности передачи ТБ в клинике и в регионе.

Все люди, живущие с ВИЧ, должны регулярно проходить обследование на ТБ в соответствии с алгоритмом, основанным на клинических симптомах. Те, у кого отмечен любой из симптомов, могут иметь активную форму ТБ и должны быть обследованы на ТБ и другие заболевания. Xpert MTB/RIF следует использовать в качестве исходного диагностического теста у взрослых и детей с подозрением на ВИЧ-ассоциированный ТБ. Xpert MTB/RIF следует использовать также в качестве предпочтительного исходного диагностического теста для анализа спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных людей с подозрением на туберкулезный менингит.

Диагностика ТБ у людей с ВИЧ всегда должна быть ускорена, а противотуберкулезная терапия начата как можно быстрее. На периферии, где отсутствуют обследования на ТБ, должны использоваться клинические оценки и суждения для обеспечения пробным лечением ТБ отдельных лиц, которые тяжело больны. Диагностические алгоритмы для ВИЧ-инфицированных людей с подозрением на ТБ представлены в Приложениях 14 и 15.

Тесты, основанные на обнаружении антигена микобактерий LAM в моче, появились в качестве потенциальных тестов на ТБ, предназначенных для применения по месту оказания медицинской помощи. LAM-антиген представляет собой липополисахарид, содержащийся в клеточных стенках микобактерий, который выделяется из метаболически активных или дегенерирующих бактериальных клеток и, по-видимому, присутствует только у людей с активной формой туберкулеза. Тестовая система LF-LAM (Alere Determine™ TB LAM Ag) - это доступный в продаже тест-метод для выявления активной формы ТБ.

В 2015 году были пересмотрены фактические данные в отношении точности LF-LAM и его использования в качестве скринингового или диагностического средства для выявления ТБ у людей с ВИЧ. Было обнаружено шестнадцать уникальных исследований, в которых оценивалась точность диагностики ТБ с помощью LF-LAM у людей с ВИЧ с признаками или симптомами ТБ (диагностический инструмент для выявления ТБ) или у людей с ВИЧ, независимо от наличия признаков или симптомов туберкулеза (скрининговый инструмент для выявления ТБ) (25). Обзор показал, что в целом, LF-LAM не должен использоваться ни для диагностики, ни для скрининга активного туберкулеза у взрослых с ВИЧ. Тем не менее, поскольку чувствительность и специфичность теста в условиях стационара были самыми высокими у взрослых с уровнем CD4 100 клеток/мм³ или ниже, LF-LAM может быть использован для помощи в диагностике активного ТБ у взрослых госпитализированных пациентов с

ВИЧ с подозрением на ТБ, у которых уровень CD4 100 клеток/мм³ или ниже. LF-LAM может быть выполнен у тяжелобольных ВИЧ-позитивных взрослых пациентов с опасными признаками, независимо от уровня CD4, как в условиях стационара, так и амбулаторно. Эта рекомендация также применима и к детям на основании обобщенных данных по взрослым пациентам, но следует учитывать то, что эти данные весьма ограничены и что существуют опасения относительно низкой специфичности LF-LAM у детей.

Больные ТБ с известным ВИЧ-позитивным статусом а также больные ТБ, проживающие на территориях с высокой распространенностью ВИЧ, должны ежедневно получать изониазид, рифампицин, пирразинамид и этамбутол в течение двух месяцев, а затем только рифампицин и изониазид в течение четырех месяцев. Лечение легочных и внелегочных форм должно проводиться по той же схеме. Тем не менее, следует отметить, что некоторые эксперты рекомендуют лечить туберкулезный менингит 9-12 месяцев, учитывая серьезный риск инвалидности и смертности, а ТБ костей или суставов лечить 9 месяцев, из-за трудностей в оценке ответа на лечение. Если нет подозрений на лекарственную устойчивость, по поводу ТБ менингита и перикардита рекомендуется адьювантная терапия кортикостероидами. При ТБ менингите этамбутол следует заменить на стрептомицин.

Пробное лечение ТБ у людей, живущих с ВИЧ

Обоснованием для пробного лечения ТБ является предотвращение гибели людей, живущих с ВИЧ, в ситуациях, когда ускоренная диагностика ТБ не представляется возможной или целесообразной вследствие клинического состояния пациента или ограниченного доступа к диагностическим туберкулезным центрам. Несмотря на отсутствие описания случая предполагаемого ТБ, алгоритмы ВОЗ включают назначение лечения ТБ ВИЧ-инфицированным людям в периферийных медицинских учреждениях на основании только клинической картины (без анализов на ТБ), если пациент серьезно болен (есть дыхательная недостаточность), на основании решения клинициста (26). Этот подход основывается на мнении экспертов, и подчеркивается, что должны быть приложены все усилия, чтобы подтвердить диагноз ТБ после начала пробного лечения, и что лечение должно быть прекращено только при наличии бактериологических, гистологических или убедительных клинических доказательств альтернативного диагноза.

В 2015 году был проведен систематический анализ для оценки роли пробного лечения людей, живущих с ВИЧ, с особым акцентом на его эффективность в снижении смертности, а также риск возникновения тяжелых нежелательных явлений после лечения. В общей сложности было обнаружено 2563 цитат, а также три ведущихся рандомизированных контролируемых исследования (27-29) и одно групповое рандомизированное исследование пробного лечения туберкулеза. REMEMBER - исследование с участием многих стран, в котором сравнивается предоставление АРТ и лечение туберкулеза с помощью АРТ и ИРТ у людей, живущих с ВИЧ, с уровнем CD4 ниже 50 клеток/мм³ и предположительно не имеющих активной формы туберкулеза. Исследование не показало никаких признаков снижения смертности, снижения частоты СПИД-ассоциированных заболеваний или повышения вирусной супрессии в результате пробного лечения у лиц, у которых не было подозрений на ТБ, и у которых он был исключен путем всестороннего обследования.

На основании имеющихся данных ВОЗ не дает никаких новых рекомендаций по пробному лечению ТБ у людей, живущих с ВИЧ, и отмечает важность дальнейших исследований по этому вопросу, в том числе исследований клинических показателей для отбора людей с ВИЧ для пробного лечения, а также того, могут ли медсестры или старшие медсестры начинать такое лечение. Несмотря на это, мнение экспертов продолжает поддерживать назначение пробного лечения ТБ в периферийных медицинских учреждениях в местах с высокой распространенностью ВИЧ тяжелобольным ВИЧ-инфицированным людям с подозрением на ТБ. Алгоритм, приведенный в Приложении 15, может помочь облегчить назначение пробного лечения ТБ.

Внелегочный ТБ у людей, живущих с ВИЧ

Люди, живущие с ВИЧ, подвержены более высокому риску развития внелегочного ТБ, особенно те, у кого уровень CD4-клеток ниже (30). У ВИЧ-инфицированных людей с внелегочным ТБ часто наблюдается диссеминированное заболевание, они подвержены высокому риску быстрого клинического ухудшения и смерти. Наиболее распространенные формы включают ТБ лимфатических узлов (особенно в области шеи или подмышками), плевры (как правило, односторонний экссудативный плеврит) и диссеминированный ТБ (заболевание, которое не ограничивается каким-то одним органом). Перикардиальный и менингеальный ТБ являются менее частыми формами внелегочного туберкулеза, но с большей вероятностью приводят к летальным исходам (31).

Диагностика внелегочного ТБ представляет собой сложную задачу. У ВИЧ-инфицированных людей с выраженным угнетением иммунитета легочные симптомы нередко отсутствуют, и диссеминированный ТБ может проявляться как неспецифическое лихорадочное заболевание. Внелегочный ТБ может быть заподозрен у всех ВИЧ-позитивных пациентов с симптомами ТБ. Кроме того, при наличии симптомов, позволяющих предположить поражение конкретного органа, таких как одышка (экссудативный плеврит/перикардит), увеличенные лимфатические узлы на шее или подмышками (лимфаденит) и хроническая головная боль или спутанность сознания (менингит), следует незамедлительно провести дополнительное обследование на внелегочный ТБ (31).

Подтверждение диагноза путем выявления микобактерий часто затруднено из-за низкой чувствительности микроскопии мазка и трудности в получении образцов вне легких. Если это возможно, должны быть получены внелегочные образцы. Xpert MTB/RIF является предпочтительным исходным диагностическим тестом для спинномозговой жидкости у пациентов с подозрением на ТБ менингит (32). Если есть подозрение на лимфаденит, Xpert MTB/RIF может быть использован для анализа образцов, полученных из лимфатического узла путем биопсии или тонкоигольной аспирации (33). LF-LAM также может помочь в диагностике, поскольку люди, живущие с ВИЧ, с большой вероятностью имеют низкий уровень CD4-клеток (25). Установление точного диагноза внелегочного ТБ является сложной задачей, особенно в периферийных медицинских учреждениях с ограниченным обеспечением и недостаточным диагностическим оснащением. Таким образом, пробное лечение ТБ следует назначать пациентам с опасными признаками в соответствии с последними клиническими алгоритмами (Приложения 14 и 15).

Сроки назначения АРТ взрослым и детям с диагнозом ТБ

Раннее начало АРТ у пациентов с ТБ, живущих с ВИЧ, критично важно для снижения смертности. В разделе 4.3.5 содержится более подробная информация и рекомендации относительно одновременного лечения ТБ и ВИЧ-инфекции.

Профилактическая терапия изониазидом (ПТИ)

Рекомендации

- Взрослых людей и подростков, живущих с ВИЧ, нужно обследовать по клиническому алгоритму; при полном отсутствии таких симптомов, как кашель, лихорадка, снижение массы тела или ночная потливость, активный ТБ маловероятен; таким пациентам следует предлагать ПТИ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых результат кожной туберкулиновой пробы (КТП) неизвестен или положителен, и которые вряд ли имеют активный ТБ, должны получить не менее 6-месячного курса ПТИ в рамках комплексного лечения ВИЧ-инфекции. ПТИ не зависит от степени иммуносупрессии и должна проводиться в том числе на фоне АРТ, уже получавшим лечение по поводу ТБ и беременным женщинам (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых результат КТП неизвестен или положителен, и у которых достоверно исключена активная ТБ-инфекция, должны получить не менее 36-месячного курса ПТИ. ПТИ должна проводиться у таких лиц независимо от того, получают они АРТ или нет. ПТИ следует также проводить независимо от степени иммуносупрессии, предшествующего лечения ТБ в анамнезе и наличия беременности (условная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Дети, живущие с ВИЧ, у которых не наблюдается ухудшения прибавки массы тела, лихорадки или кашля, вряд ли страдают активным ТБ. Дети, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается плохая прибавка массы тела, лихорадка или кашель, либо контактировавшие с ТБ в анамнезе, возможно, больны ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания. Если обследование не выявило ТБ, им следует предложить профилактическое лечение с использованием изониазида независимо от их возраста (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Живущие с ВИЧ дети старше 12 месяцев, у которых вряд ли имеется активная ТБ на основании отсутствия симптомов, и которые не контактировали с ТБ, должны получить ПТИ (10 мг/кг в сутки) в течение 6 месяцев в рамках комплексной профилактики и лечения ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация: среднее качество доказательств).
- Среди живущих с ВИЧ детей в возрасте до 12 месяцев 6-месячную ПТИ должны получать только контактировавшие с больным ТБ и прошедшие обследование на ТБ (с использованием специальных методов), если обследование не обнаружило признаков ТБ-инфекции (сильная рекомендация: низкое качество доказательств).
- Все дети, живущие с ВИЧ, после успешного завершения курса лечения ТБ должны получать ПТИ еще 6 месяцев (условная рекомендация: низкое качество доказательств).

Источник: Руководство по интенсификации выявления случаев туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у живущих с ВИЧ людей в условиях ограниченных ресурсов. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).

Ежедневный прием изониазида в дозе 300 мг предотвращает прогрессирование латентной ТБ-инфекции в активную форму с клиническими проявлениями заболевания. Было показано, что комбинированное применение ПТИ и АРТ как предупреждает развитие ТБ, так и улучшает показатели смертности от туберкулеза, в том числе у людей с более высоким числом CD4-клеток (23,24).

Проведение туберкулиновой пробы не должно быть обязательным условием для назначения ПТИ людям, живущим с ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных людей с неизвестным результатом туберкулиновой пробы следует начинать ПТИ после скрининга на характерные симптомы ТБ. Однако учитывая то, что КТП-положительным пациентам, не получающим АРТ, ПТИ приносит больше пользы, чем пациентам с отрицательным результатом КТП, тест желательно проводить во всех возможных случаях.

Контроль инфекционных заболеваний

Рекомендации

Административные аспекты (комитет по контролю инфекций на уровне учреждений и протоколы контроля)

- Действующая система сортировки для выявления людей с ТБ подозрением на него и максимально быстрого выполнения экспресс-диагностики, например Xpert MTB/RIF.
- Отделение людей с подозреваемым или подтвержденным ТБ.
- Соблюдение этикета кашля и гигиены органов дыхания.
- Минимизация сроков пребывания в учреждениях здравоохранения (например, за счет патронажа в местном сообществе).

(все административные рекомендации: сильные рекомендации, низкое качество доказательств).

Медицинские работники и лица, осуществляющие уход

- Информировать и побуждать медицинских работников с симптомами ТБ пройти диагностическое обследование на ТБ, а также ВИЧ-тестирование и консультирование.
- Предоставить ВИЧ-положительным работникам комплексное лечение (АРТ и ПТИ). Перевести живущих с ВИЧ работников здравоохранения на работу с меньшим риском.

(все рекомендации в отношении медицинских работников: сильные рекомендации в условиях высокой распространенности ВИЧ и — при низкой распространенности ВИЧ, высокое качество доказательств).

Использование респираторов

- Медицинским работникам, осуществляющим уход за пациентами с инфекционным ТБ (подозреваемым или подтвержденным), следует предоставлять защитное оборудование (маски-респираторы, соответствующие стандартам N95, установленным CDC/NIOSH, или стандартам FFP2, сертифицированным CE, либо превосходящие эти стандарты) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Контроль за состоянием окружающей среды

- Вентиляция (естественная и/или механическая) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Гермицидное ультрафиолетовое облучение верхней части помещений (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Источник: Рекомендации ВОЗ по контролю ТБ-инфекции в учреждениях здравоохранения, закрытых коллективах и домохозяйствах. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2009 (<http://www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en>).

Лица, живущие с ВИЧ, а также медицинские работники подвергаются высокому риску заражения ТБ (включая МЛУ-ТБ) при нахождении в лечебно-профилактических учреждениях и местах массового скопления людей. Национальные программы борьбы с ТБ и национальные программы по борьбе с ВИЧ должны обеспечивать общее руководство над осуществлением противотуберкулезного инфекционного контроля. В каждом медицинском учреждении должен быть план мероприятий по противодействию распространению ТБ-инфекции, который включает административные меры, мероприятия по контролю за состоянием окружающей среды, меры индивидуальной защиты, а также меры в отношении медицинских работников и лиц, обеспечивающих уход, в целях снижения риска передачи ТБ в пределах лечебного учреждения. Периодическая оценка деятельности инфекционного контроля имеет важное значение для обеспечения того, чтобы соответствующие меры осуществлялись на должном уровне. Оценка мер по противотуберкулезному инфекционному контролю на уровне лечебного учреждения должна быть включена в повседневную надзорную деятельность во всех медицинских учреждениях, оказывающих помощь людям, живущим с ВИЧ. Стандартизированный контрольный перечень для периодической оценки деятельности инфекционного контроля может служить инструментом для такой оценки и помочь оценить прогресс с течением времени. Пример такого контрольного перечня, который может быть адаптирован к условиям в разных странах, можно найти в Приложении 16.

Для снижения риска передачи ТБ в семье и обществе ключевая информация также должна быть предоставлена пациенту и членам его семьи. Эта информация должна включать в себя следующие рекомендации: соблюдать кашлевой этикет, спать в отдельной комнате, избегать скоплений людей и поездок в общественном транспорте (в тот период, когда как мазок дает положительный результат) и проводить на открытом воздухе столько времени, сколько возможно.

ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ

Рекомендация

- Начинать антиретровирусную терапию рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным пациентам, страдающим ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, требующим второй линии противотуберкулезных препаратов, независимо от количества клеток CD4, как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Источник: Руководство по программному ведению туберкулеза с лекарственной устойчивостью: обновление от 2011 года. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf).

МЛУ-ТБ – это туберкулез, устойчивый, как минимум, к изониазиду и рифампицину. Проблемы, специфические для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/МЛУ-ТБ, включают сложное клиническое ведение, меньшее число вариантов лечения и менее благоприятные результаты терапии. Систематические обзоры указывают на вызывающую беспокойство связь между ВИЧ и первичным МЛУ-ТБ (35,36). Вспышки МЛУ-ТБ среди ВИЧ-инфицированных были документально подтверждены в больницах и других ЛПУ, в частности в странах Восточной Европы и Южной Африки с высоким уровнем распространенности ВИЧ (37). Факторы, способствующие возникновению лекарственно-устойчивого туберкулеза, включают в себя трудности с распознаванием устойчивости к лекарственным препаратам, приводящие к дальнейшей передаче инфекции, недостаточную изоляцию больных в медицинских учреждениях и местах скопления людей и неадекватное лечение.

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью – это форма ТБ, устойчивого ко всем фторхинолонам и, по меньшей мере, к одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (капреомицину, канамицину или амикацину), помимо множественной лекарственной устойчивости. Несмотря на то, что связь между ВИЧ и ШЛУ-ТБ остается неясной, отмечено быстрое и смертоносное распространение

ШЛУ-ТБ среди людей с ВИЧ (38,39). Как и в отношении МЛУ-ТБ, сообщалось о внутрибольничных вспышках заболевания среди людей с ВИЧ, что свидетельствует о необходимости активизировать усилия по обеспечению инфекционного контроля в медицинских учреждениях (40–42).

Поскольку нераспознанный лекарственно-устойчивый ТБ сопровождается очень высоким уровнем смертности среди людей, живущих с ВИЧ, в качестве исходного диагностического теста у взрослых и детей с подозрением на ВИЧ-ассоциированный ТБ рекомендуется использовать Xpert MTB/RIF. Пациенты, у которых выявлен МЛУ-ТБ или устойчивость к рифампицину, должны быть обследованы дополнительно на устойчивость к противотуберкулезным препаратам второго ряда. У ВИЧ-инфицированных людей с МЛУ-/ШЛУ-ТБ следует начинать АРТ как можно быстрее, в течение восьми недель после начала лечения ТБ.

ВОЗ недавно опубликовала рекомендации по применению новых противотуберкулезных препаратов деламанида и бедаквилина, которые также могут применяться у людей, живущих с ВИЧ, однако бедаквилин следует применять с осторожностью и надлежащей клинической оценкой у людей старше 65 лет, у пациентов с диабетом, ВИЧ, печеночной или тяжелой почечной недостаточностью, у людей, употребляющих алкоголь или другие вещества, учитывая, что данные об эффективности и безопасности при таких условиях весьма ограничены или отсутствуют (43). В целом, имеется ограниченный объем данных о частоте и тяжести токсических эффектов и нежелательных явлений, связанных с АРТ и противотуберкулезными препаратами второго ряда. При этом, у людей, живущих с ВИЧ, как правило, чаще отмечаются нежелательные реакции на противотуберкулезные и другие препараты, кроме того, риск развития таких реакций возрастает с увеличением степени иммуносупрессии. Сложность режимов АРВ-терапии и лечения ТБ препаратами второго ряда требует строгого клинического мониторинга, так как каждый из препаратов имеет собственный профиль токсичности, а действие некоторых усиливается под воздействием сопутствующей терапии. Более подробная информация о применении противотуберкулезных препаратов второго ряда, включая деламанид и бедаквилин, представлена в Справочном руководстве к рекомендациям ВОЗ по программе ведения лекарственно-устойчивого туберкулеза http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en.

Надлежащие меры по противотуберкулезному инфекционному контролю во всех учреждениях, оказывающих помощь людям с ВИЧ, и усилия по строгому соблюдению и полноте лечения ТБ имеют важное значение, помогая уменьшить заболеваемость МЛУ-ТБ. Уменьшить заболеваемость МЛУ-ТБ возможно также путем усиления профилактики ВИЧ, улучшения взаимодействия между программами борьбы с ТБ и ВИЧ и сосредоточения внимания на группах, подвергающихся самому высокому риску МЛУ-ТБ и ВИЧ, а именно, людях, употребляющих инъекционные наркотики, заключенных в тюрьмах и других местах скопления людей.

Дополнительные методические материалы по этой теме:

- Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (www.who.int/tb/challenges/hiv/ICF_IPTguidelines/en/index.html).
- Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).
- Improving the diagnosis of and treatment of smear-negative pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2007 (www.who.int/hiv/pub/tb/pulmonary/en).
- Xpert MTB/RIF implementation manual – technical and operational “how-to”. Practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en).
- Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf).

5.2.3 Криптококковая инфекция

Криптококковый менингит – это распространенная оппортунистическая инфекция, которая является ведущей причиной смертельных исходов у людей с ВИЧ как до, так и после начала АРТ, особенно в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, и в Юго-Восточной Азии (44–48). Основные причины такой высокой смертности включают несвоевременное обращение к врачу, а также плохую доступность и высокую стоимость лечения (49–52). Кроме того, нет стандартизированных руководств по диагностике и лечению криптококковой инфекции, применимых к условиям с ограниченными ресурсами.

Публикация ВОЗ от 2011 г. из серии “Быстрый совет” посвящена диагностике, профилактике и лечению криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей. В ней рассмотрены вопросы, касающиеся диагностики, скрининга и профилактики криптококковой инфекции, режимов индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии, мониторинга и ведения пациентов при проявлениях токсичности, сроков назначения АРТ и отмены режимов поддерживающей терапии (53). Эти рекомендации призывают к более ранней диагностике и назначению лечения на основе амфотерицина В на ранней стадии как части минимального комплекса мер по профилактике токсичности, мониторингу и лечению, быстрой помощи при повышении внутричерепного давления и систематической оценке пациентов с ухудшением клинического состояния. В этих рекомендациях также содержатся указания относительно сроков начала АРТ и прекращения поддерживающей терапии.

Инфекционный контроль

Рекомендации

Диагностика криптококковой инфекции

Предпочтительным методом диагностики является незамедлительное проведение спинномозговой пункции с измерением давления открытия СМЖ и выполнение экспресс-теста на определение криптококкового антигена (CrAg) в СМЖ или сыворотке крови (LA или LFA) (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Профилактика криптококковой инфекции

Рутинная противогрибковая первичная профилактика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных с уровнем CD4-клеток менее 100 клеток/мм³ и при отрицательном результате анализа на CrAg или при неизвестном CrAg-статусе до начала АРТ не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда начало АРТ, скорее всего, будет отложено на длительный срок (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

Рассмотреть вопрос о рутинном скрининге на CrAg в сыворотке или плазме до начала АРТ с последующим упреждающим противогрибковым лечением при CrAg-положительном статусе для замедления развития криптококковой инфекции можно в следующих случаях:

- у пациентов с уровнем CD4-клеток менее 100 клеток/мм³; и
- если в популяции также высока распространенность (>3%)^a криптококковой антигемии . (условная рекомендация, низкое качество доказательств)

Схемы противогрибковой терапии на этапе индукции, консолидации и поддерживающего лечения

В индукционной фазе лечения ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей с криптококковым заболеванием (менингеальной или диссеминированной неменингеальной формами) рекомендуется использовать указанные ниже двухнедельные противогрибковые схемы (в порядке предпочтительности):

- a. Амфотерицин В + флуцитозин (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- b. Амфотерицин В + флуконазол (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- c. Короткий курс амфотерицина В (5-7 дней) + флуконазол в высоких дозах (до завершения 2-недельной индукции), в тех случаях, если минимальный комплекс (предварительная гидратация и восполнение электролитов, а также мониторинг и контроль токсичности) не может осуществляться на всем протяжении двухнедельного периода индукции (условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- d. Флуконазол в высоких дозах + флуцитозин, если амфотерицин В недоступен (условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- e. Только флуконазол в высоких дозах, если амфотерицин В недоступен (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

В качестве консолидирующей фазы лечения ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей с криптококковым менингитом или диссеминированной неменингеальной формой рекомендуется применение следующих 8-недельных режимов противогрибковой терапии:

Флуконазол 400-800 мг в сутки после 2-недельной индукционной терапии амфотерицином В (6-12 мг/кг в сутки до 400-800 мг в сутки, если возраст меньше 19 лет).

Флуконазол 400-800 мг в сутки после индукционного лечения коротким курсом амфотерицина В или флуконазолом (флуконазол 12 мг/кг в сутки до 800 мг в сутки, если возраст меньше 19 лет)

(сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

В качестве поддерживающего лечения криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей рекомендуется применение перорального флуконазола в дозе 200 мг ежедневно (6 мг/кг в сутки до 200 мг в сутки, если возраст меньше 19 лет) (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

При локализованном неменингеальном поражении или у пациентов с изолированным положительным результатом анализа на CrAg в сыворотке (если активный криптококковый менингит исключен) рекомендуется следующий режим: флуконазол 800 мг в сутки (или 12 мг/кг в сутки, если возраст пациента менее 19 лет) в течение двух недель, затем 400 мг в сутки (или 6 мг/кг в сутки до 400-800 мг в сутки, если возраст пациента менее 19 лет) на протяжении восьми недель и непрерывное поддерживающее лечение флуконазолом в дозе 200 мг в сутки. Оптимальный режим противогрибковой терапии в этой группе еще предстоит определить (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Профилактика, мониторинг и лечение токсических эффектов амфотерицина В

У ВИЧ-инфицированных взрослых людей, получающих схему на основе амфотерицина В для лечения криптококковой инфекции, рекомендуется использовать минимальный комплекс мер по предотвращению, мониторингу и контролю токсичности для минимизации серьезных токсических эффектов (гипокалиемии и нефротоксичности) амфотерицина В (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Сроки начала проведения АРТ

У ВИЧ-инфицированных пациентов с криптококковым менингитом не рекомендуется немедленно начинать АРТ, учитывая высокий риск воспалительного синдрома восстановления иммунитета (BCBVI; IRIS), который может оказаться опасным для жизни (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

установленным диагнозом криптококкового менингита следует отложить начало АРТ до появления признаков стойкого клинического ответа на противогрибковую терапию, и после 4 недель индукции и консолидационного лечения амфотерицином В в комбинации с флуцитозином или флуконазолом или после 4–6 недель лечения высокими дозами перорального флуконазола для индукции и консолидации (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Отмена поддерживающей терапии азолами (вторичная профилактика)

У ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков с успешно леченным криптококкозом (менингеальным и неменингеальным) прекращать поддерживающую противогрибковую терапию рекомендуется на основании следующих критериев:

- a. невозможность мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ;
пациенты стабильны и привержены АРТ и противогрибковой поддерживающей терапии на протяжении не менее одного года; и
- b. возможность мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ;
пациенты стабильны и привержены АРТ и противогрибковой поддерживающей терапии на протяжении не менее одного года; отмечен уровень CD4-клеток 100 клеток/мм³ или выше (два измерения с интервалом 6 месяцев) и имеется подавление вирусной нагрузки (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

У ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 5 лет с успешно леченным криптококкозом (менингеальным и неменингеальным) прекращать поддерживающую противогрибковую терапию рекомендуется в следующих случаях: если ребенок стабилен, привержен АРТ и противогрибковой поддерживающей терапии на протяжении не менее одного года, процентный показатель CD4-клеток составляет более 25% или абсолютное число клеток выше 750 клеток/мм³ (два измерения с интервалом 6 месяцев) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Поддерживающую терапию криптококковой инфекции НЕ следует прекращать у детей в возрасте до двух лет (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

^a Пороговая заболеваемость, выше которой скрининг становится экономически эффективным, составила 1% при использовании LFA в недавнем исследовании (Meya D, Rajasingham R, Rolfes M, Birkenkamp K, Boulware D. Cost benefit of integrating cryptococcal antigen screening and preemptive treatment into routine HIV care. In: International AIDS Conference, Washington DC, 22–27 July 2012 [Abstract MOAB0102]). Пороговое значение рентабельности для распространенности заболевания, по всей вероятности, изменяется в зависимости от стоимости применяемого анализа на обнаружение антигена (латекс-агглютинация [LA] против LFA) и стоимости медикаментозного лечения

Поддерживающую терапию криптококкоза следует возобновить, если уровень CD4 снижается до 100 клеток/мм³ или ниже у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков (или уровень CD4-клеток ниже или равен 25% или 750 клеток/мм³ у детей в возрасте от двух до пяти лет), или если развивается клинический эпизод, соответствующий 4-й стадии по классификации ВОЗ, независимо от возраста пациента (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Источник: Краткие рекомендации: диагностика, профилактика и ведение криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных взрослых людей, подростков и детей. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en).

5.2.4 Вирусные гепатиты В и С

В мире из 36 миллионов людей, живущих с ВИЧ, 5-20% страдают от хронического вирусного гепатита В (ВГВ). Применительно к вирусному гепатиту С этот показатель составляет 5-15%, но среди потребителей инъекционных наркотиков он может достигать до 90%. Заболеваемость сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ является наибольшей в странах с низким и средним уровнями доходов, особенно в Юго-Восточной Азии и в странах Африки, расположенных к югу от Сахары (54–56).

Вирусные гепатиты все чаще становятся причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных в некоторых регионах, в том числе среди людей, получающих АРТ. Комплексный подход к этой проблеме включает в себя профилактику, обследование на гепатиты В и С, вакцинацию против гепатита В, а также лечение и уход за ВИЧ-инфицированными людьми с гепатитом В и/или гепатитом С.

Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и гепатита В

Коинфекция ВИЧ оказывает выраженное воздействие на течение инфекции ВГВ, включая более быстрое прогрессирование цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, более высокую смертность, связанную с поражением печени, и снижение ответа на лечение по сравнению с людьми, которые не имеют ВИЧ (57–62).

В 2011 г. в *Объединенных руководствах по применению антиретровирусных препаратов* ВОЗ рекомендовала назначать АРТ всем людям с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, независимо от уровня CD4-клеток, при наличии признаков тяжелого хронического заболевания печени.¹ Эта рекомендация теперь заменена новой рекомендацией от 2015 г., гласящей, что назначать лечение следует всем людям, живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4-клеток. При этом, в тех условиях, где требуется определение приоритетов, людям с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ и признаками тяжелого хронического заболевания печени АРТ следует назначать в первую очередь. ВОЗ рекомендует, чтобы взрослые, подростки и дети с хроническим гепатитом В и клиническими признаками цирроза печени (или с диагнозом цирроза, установленным на основании результата неинвазивного теста APRI > 2 баллов у взрослых), получали лечение независимо от показателей уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), статуса Е-антигена гепатита В (HBeAg) или уровня ДНК ВГВ. Руководство ВОЗ по профилактике, уходу и лечению людей с хроническим гепатитом В (63) дает рекомендации в отношении того, кто должен получать лечение от гепатита В, и рекомендует использовать НИОТ или энтекавир для этого лечения.

¹ Severe chronic liver disease includes cirrhosis and end-stage liver disease and is categorized into compensated and decompensated stages. Decompensated cirrhosis is defined by the development of clinically evident complications of portal hypertension (ascites, spontaneous bacterial peritonitis, variceal haemorrhage and hepatic encephalopathy), sepsis or liver insufficiency (jaundice).

Рекомендуемые НИОТ препараты для АРТ - тенофовир (TDF) и ЗТС (ламивудин) или FTC (эмтрицитабин) - активны и против ВГВ (64). Тем не менее, в руководствах ВОЗ по ВГВ только применение TDF рекомендуется у пациентов с моноинфекцией ВГВ. Более того, лечение коинфекции ВИЧ/ВГВ без использования в схеме TDF может привести к вспышкам гепатита В из-за АРТ-ассоциированного восстановления иммунной системы. Аналогичным образом, отмена некоторых препаратов, особенно ЗТС, сопровождалась реактивацией ВГВ, повышением активности АЛТ и, в редких случаях, печеночной декомпенсацией. Если из-за лекарственной устойчивости ВИЧ или токсичности АРВ-препараты необходимо изменить, лечение TDF и ЗТС или FTC должно быть продолжено вместе с новыми АРВ-препаратами.

Риск развития ВГВ у ВИЧ-инфицированных взрослых может быть повышен. Поэтому все люди, у которых впервые диагностирован ВИЧ, должны быть обследованы на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) и вакцинированы, если неиммунны.

Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и гепатита С

У людей с коинфекцией ВИЧ быстрее прогрессирует заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С (ВГС). Поэтому лечение ВГС является приоритетным у людей с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

Решение о начале лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных является более сложным, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС, поскольку частота ответа на лечение ниже, риск возможных токсических эффектов выше, лечение осложняется высокой лекарственной нагрузкой, перекрестной токсичностью и взаимодействием препаратов, применяемых для лечения гепатита С и ВИЧ. В целом, до начала лечения гепатита С рекомендуется добиться клинической стабилизации ВИЧ-инфекции с помощью АРТ, особенно у людей с выраженной иммуносупрессией (уровень CD4 ниже 200 клеток/мм³). Новейшие схемы лечения ВГС с помощью пероральных противовирусных препаратов прямого действия (DAA) обеспечивают схожие показатели стойкого вирусологического ответа независимо от ВИЧ-статуса.

Важно тщательное изучение лекарственных взаимодействий, чтобы избежать токсичности и обеспечить эффективность схем, используемых для лечения как ВИЧ-инфекции, так и гепатита С. Дополнительная информация о выборе режима лечения ВГС, в том числе о потенциальных лекарственных взаимодействиях с АРВ-препаратами, представлена в публикации ВОЗ от 2014 г. «Глобальные руководящие принципы скрининга, ухода и лечения лиц, живущих с инфекцией гепатита С» (65). Лечение ВГС с использованием традиционных схем (пегилированного интерферона и рибавирина), как правило, давало низкие показатели успеха среди пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, однако результаты лечения ВГС с помощью DAA у людей с сочетанной ВИЧ-инфекцией сопоставимы с таковыми для моноинфекции ВГС. Обновленное руководство ВОЗ по лечению людей с ВГС-инфекцией, включая лечение ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов, будет опубликовано в 2016 г. Применение новейших пероральных DAA также сопровождается меньшим числом лекарственных взаимодействий, чем предшествующие схемы лечения на основе интерферона (см. приложение 13).

При принятии решения о начале АРТ у людей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС следует руководствоваться теми же принципами, как и при моноинфекции ВИЧ. Потенциальные неблагоприятные эффекты АРВ-препаратов включают их гепатотоксическое действие. Однако самая высокая степень гепатотоксичности наблюдалась в отношении АРВ-препаратов, которые теперь не часто используются или рекомендуются, включая ставудин, диданозин, невирапин и ритонавир в полной дозе (600 мг дважды в день) (66). Для большинства людей с коинфекцией ВИЧ/ВГС, включая больных циррозом, польза АРТ превосходит опасения, связанные с лекарственным поражением печени.

Дополнительные рекомендации

- Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en>).
- Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en>).
- Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/index.html).

5.2.5 Малярия

Географическое распространение ВИЧ и малярии существенно совпадают. Люди, живущие с ВИЧ, подвергаются повышенному риску более частого инфицирования, более высокой плотности инфекции, тяжелой малярии и смерти от малярии, в зависимости от интенсивности передачи малярии в регионе.

Ключевые меры борьбы с малярией включают раннюю диагностику, своевременное и эффективное лечение с помощью комбинированной терапии на основе артемизинина; использование противомоскитных сеток, обработанных инсектицидами, а также распыление внутри помещений инсектицидов остаточного действия для контроля численности комаров – переносчиков малярии. В районах с устойчивой передачей малярии для снижения риска заражения необходимо, чтобы люди, живущие с ВИЧ (как и население в целом), либо постоянно использовали надкроватные сетки, обработанные инсектицидами, либо имели доступ к услугам внутридомовой обработки инсектицидами остаточного действия. В регионах с высоким уровнем передачи инфекции рекомендуется осуществлять профилактическое лечение малярии по прерывистой схеме во время беременности, а также сезонную химиопрофилактику малярии. Лечение или профилактическую терапию сульфадоксином-пириметамином по прерывистой схеме не следует назначать пациентам с ВИЧ и ВИЧ-экспонированным младенцам, получающим профилактический курс СТХ.

Люди с ВИЧ, заболевшие малярией, должны получать своевременное, эффективное лечение противомаларийными препаратами. У всех пациентов с подозрением на малярию диагноз следует подтвердить паразитологически с помощью микроскопии или метода экспресс-диагностики. Тем не менее, лечение малярии следует начать незамедлительно, даже при отсутствии или задержке паразитологически подтвержденного диагноза.

Некоторые противомаларийные и АРВ-препараты могут вызывать одинаковые токсические эффекты (особенно сульфаниламидные препараты) и иметь клинически значимые фармакокинетические взаимодействия (это особенно касается препаратов артемизининового ряда, люмефантрина, ННИОТ и ИП). Поэтому люди, получающие лечение по поводу как ВИЧ-инфекции, так и малярии, подлежат тщательному мониторингу на предмет побочного действия лекарственных средств, а ВИЧ-инфицированные люди, получающие зидовудин (AZT) или эфавиренз (EFV), должны, по мере возможности, избегать комбинированных амодиахин-содержащих схем, основанных на артемизинине, так как такая терапия связана с повышением риска развития нейтропении при сочетании с AZT и гепатотоксичности при сочетании с EFV.

Рекомендация

В местах с высоким уровнем распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций начинать профилактику ко-тримоксазолом следует вне зависимости от количества CD4-клеток или стадии по классификации ВОЗ (условная рекомендация, среднее качество доказательств).

Источник: Руководство по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции и применению ко-тримоксазола для профилактики связанных с ВИЧ инфекций у взрослых, подростков и детей. Рекомендации для общественного здравоохранения. Дополнение от декабря 2014 г. к объединенным руководствам по применению антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции от 2013 г. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

Рекомендуемые нормы

У людей с ВИЧ и неосложненной малярией, вызванной *P. falciparum*, избегать применения артезуната в комбинации с сульфадоксин-пириметамином, если они получают ко-тримоксазол, и избегать применения артезуната в комбинации с амодиахином, если они получают эфавиренц или зидовудин.

При беременности не следует назначать профилактическое лечение малярии по прерывистой схеме в дополнение к профилактике СТХ.

Источник: Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en>).

Дополнительные рекомендации

- Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en>).
- WHO policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Geneva: World Health Organization; 2012 (www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/index.html).
- Intermittent preventive treatment for infants using sulfadoxine–pyrimethamine (SP-IPTi) for malaria control in Africa: implementation field guide. Geneva: World Health Organization; 2011 (www.who.int/malaria/publications/atoz/whoivb11_07/en/index.html).
- Веб-сайт ВОЗ: www.who.int/topics/malaria/en

5.2.6 Инфекции, передающиеся половым путем, и рак шейки матки

Хорошо известно о существовании эпидемиологического синергизма между ВИЧ и инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и они часто сосуществуют (67). Большая часть этих инфекций протекает бессимптомно, особенно у женщин. Однако даже бессимптомная инфекция может вызывать осложнения, передаваться половым партнерам и благоприятствовать передаче ВИЧ-инфекции. Было показано, что заражение *N. gonorrhoeae* существенно увеличивает выделение ВИЧ-1 из мужских половых путей в семенную жидкость (68). Также было показано, что инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ) связано с повышением восприимчивости к ВИЧ и благоприятствует его передаче (69–72). ВИЧ-инфекция может также изменить естественное течение ИППП. Было обнаружено, что ВИЧ-инфекция изменяет естественное течение ВПГ-инфекции, что приводит к более частым рецидивам, по большей части субклиническим, у коинфицированных пациентов. Кроме того, у людей с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции наблюдаются серьезные клинические проявления ВПГ, вирус папилломы человека (ВПЧ), сифилис и другие ИППП.

Систематический анализ показал, что распространенность ИППП среди ВИЧ-инфицированных, получающих АРТ, была столь же высока, как и среди людей, не получающих АРТ, что свидетельствует о том, что коинфекция ИППП может отрицательно сказываться на использовании АРТ в профилактических целях, если ИППП не были надлежащим образом вылечены (74). Необходимо должным образом выявлять, диагностировать и лечить ИППП, особенно в уязвимых популяциях и у людей, живущих с ВИЧ. Венерологическая служба должна быть важной частью комплексной помощи ВИЧ-инфицированных взрослых и подросткам.

Руководство ВОЗ по лечению конкретных ИППП (гонореи, хламидийной инфекции, сифилиса и ВПГ) в настоящее время находится в процессе обновления. Существующие рекомендации по ведению и скринингу ИППП среди работников коммерческого секса и мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, приведены ниже в перечне источников сведений.

Рак шейки матки можно предотвратить и можно излечить при условии раннего диагностирования и лечения. Женщины, живущие с ВИЧ, в большей степени подвержены риску развития предракового заболевания и инвазивного рака шейки матки (75–77). Риск развития и персистенция ВПЧ-инфекции увеличивается с понижением количества CD4-клеток и ростом вирусной нагрузки ВИЧ. Женщин, живущих с ВИЧ, следует тщательно наблюдать на наличие признаков предраковых изменений на шейке матки независимо от того, получают они АРТ или нет, следить за уровнем CD4-клеток и уровнем вирусной нагрузки. Скрининг на рак шейки матки позволяет выявлять на ранней стадии предраковые и раковые поражения, благодаря чему можно предотвратить серьезную заболеваемость и смертность. Поэтому все женщины с ВИЧ независимо от возраста подлежат скринингу на рак шейки матки. Следует обеспечивать безотлагательное лечение предраковых и раковых поражений. В руководстве ВОЗ освещены вопросы профилактики и вакцинации от ВПЧ, скрининга и лечения, а также оказания паллиативной помощи при раке шейки матки (78). На сегодняшний день опасения по поводу безопасности или пониженной эффективности прививки среди женщин, которые могут иметь ВИЧ-инфекцию, не должны служить поводом для отсрочки проведения крупномасштабных кампаний вакцинации против ВПЧ. Тестирование на ВИЧ не должно рассматриваться как предварительное условие для проведения плановой иммунизации против ВПЧ.

Дополнительные методические материалы

WHO guidance on STIs

- Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. Geneva: World Health Organization; 2005 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9241592656/en>).
- STI treatment for specific STIs. Geneva; World Health Organization. Руководство в настоящий момент пересматривается.

- 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>).
- Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Geneva: World Health Organization; 2008 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf).
- Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006–2015 Breaking the chain of transmission. Geneva: World Health Organization; 2007 (www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/en/index.html).
- Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex_worker/en).
- Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2011 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/msm_guidelines2011/en).
- Management of sexually transmitted infections – regional guidelines. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2011 (<http://www.searo.who.int/entity/hiv/documents/9789290224105/en>).

Другие руководства по ИППП

- 2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Atlanta: Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention; 2015 (<http://www.cdc.gov/std/tg2015>).
- British Association for Sexual Health and HIV. Руководство по ИППП Великобритании: BASHH Clinical Effectiveness Group guidelines [webpage] (<http://www.bashh.org/BASHH/Guidelines/Guidelines/BASHH/Guidelines/Guidelines.aspx?hkey=072c83ed-0e9b-44b2-a989-7c84e4fbd9de>).
- Международный Союз против инфекций, передающихся половым путем. Европейское руководство по ИППП [webpage] (<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>).
- Австралийский союз сексуального здоровья (ASHA). Австралийское руководство по ведению ИППП для применения в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [webpage] (<http://www.sti.guidelines.org.au>).

Рак шейки матки.

- Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en>).
- Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization: Рекомендации ВОЗ Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/treatment_CIN_2-3/en).
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:118–31 (www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf).
- Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. Geneva: World Health Organization; 2013 (www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/en/index.html).
- Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en).

- Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf).

5.2.7 Вакцины для людей, живущих с ВИЧ

Вакцинация - это важный компонент комплекса мер по борьбе с ВИЧ во многих международных руководствах, и люди, живущие с ВИЧ, подлежат оценке на предмет соответствия критериям вакцинации на всех этапах оказания медицинской помощи (79–81).

Как правило, вакцины действуют безопаснее и эффективнее у тех ВИЧ-инфицированных, кто получает АРТ, и у тех, у кого нет значительной иммуносупрессии, в особенности при уровне CD4- клеток выше 200 клеток/мм³. Люди с более тяжелой иммуносупрессией могут подвергаться большему риску осложнений при использовании живых аттенуированных вакцин. Применение инактивированных вакцин безопасно, но может быть менее эффективным в этой группе и может потребовать введения дополнительных доз или ревакцинации после восстановления иммунитета с помощью АРТ. Также сообщалось о транзиторном увеличении вирусной нагрузки РНК ВИЧ в плазме крови после введения нескольких вакцин. Имеющиеся фактические данные свидетельствуют, что это транзиторное увеличение не имеет клинической значимости (82,83).

Как правило, ВИЧ-экспонированные младенцы, дети и подростки с ВИЧ должны получать все вакцины в рамках плановой вакцинации в соответствии с рекомендуемыми национальными программами иммунизации (84,85). Взрослым, живущим с ВИЧ, часто показана иммунизация против некоторых заболеваний, таких как грипп, гепатит В, пневмококковая инфекция и столбняк. Другие виды иммунизации могут быть рекомендованы с учетом возраста, факторов риска или планируемых поездок.

Рекомендуемые в настоящее время программы вакцинаций и подробное руководство по иммунизации для всех возрастных групп см. в рекомендациях ВОЗ по регулярной иммунизации - сводные таблицы: www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/index.html.

Доклады с изложением официальной позиции по каждой вакцине, а также заявление об их применении у людей с ВИЧ, размещены на сайте: (www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html).

5.2.8 Связанные с ВИЧ заболевания кожи и полости рта

ВИЧ-инфекция увеличивает распространенность и тяжесть заболеваний кожи и ротовой полости, особенно у лиц с уровнем CD4 ниже 200 клеток/мм³. В результате, в условиях ограниченными ресурсами заболевания кожи и ротовой полости отмечаются почти у 90% взрослых и детей с ВИЧ. Нежелательные лекарственные реакции со стороны кожи также в 100 раз чаще встречаются у людей, живущих с ВИЧ, по сравнению с населением в целом, а их распространенность увеличивается по мере усугубления иммунодефицита. Проявления ВИЧ-инфекции на коже и в полости рта могут усугубить социальное отторжение в некоторых обществах, так как физические признаки в виде кожных заболеваний, такие как папулезные зудящие высыпания, которые свидетельствуют о возможной ВИЧ-инфекции, могут сделать пострадавшего более уязвимыми для дискриминации.

Проявления некоторых системных заболеваний, таких как саркома Капоши, могут сначала быть замечены на коже и могут потребовать срочного назначения АРТ для снижения смертности. Другие, хотя и не всегда являются основной причиной смертности, могут стать источником серьезных осложнений, например, зуд, который провоцирует расчесывание, может стать причиной вторичных инфекций, косметических дефектов, нарушений сна и психологического стресса. Кандидоз, к примеру, может вызвать боль при глотании, которая ограничивает способность человека принимать АРВ-препараты.

Из-за недостатка услуг по своевременной диагностике и лечению заболеваний кожи и полости рта многие люди пытаются скрыть заболевание кожи или избежать социальных контактов. Это может повлиять на их желание лечиться, что приводит к негативному воздействию на их самооценку и качество жизни. Заболевания кожи и ротовой полости относятся к одним из наиболее распространенных медицинских проблем, с которыми сталкиваются работники здравоохранения, оказывающие помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией.

В 2014 г. ВОЗ опубликовала руководство по лечению распространенных ВИЧ-ассоциированных заболеваний кожи и ротовой полости в странах с низким и средним уровнями доходов. Это руководство применимо для всех взрослых пациентов, беременных женщин, подростков и детей, живущих с ВИЧ, и рекомендует выполнять тестирование на ВИЧ у всех лиц с неизвестным ВИЧ-статусом, у которых наблюдаются обсуждаемые заболевания кожи. Если ВИЧ-статус известен, следует оценить возможность назначения АРТ.

АРТ является начальной терапией выбора при лечении целого ряда этих заболеваний (например, саркомы Капоши, папулезной зудящей сыпи, эозинофильного фолликулита, контагиозного моллюска).

Дополнительные методические материалы

- Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136863/1/9789241548915_eng.pdf?ua=1&ua=1).

5.3 Профилактика, скрининг и ведение других сопутствующих заболеваний у людей, живущих с ВИЧ, и оказание им долгосрочной помощи

5.3.1 Оценка и ведение пациентов с неинфекционными заболеваниями

Общие сведения

В нескольких исследованиях было показано, что люди, живущие с ВИЧ, по сравнению с населением в целом, подвержены повышенному риску развития целого ряда неинфекционных заболеваний (НИЗ), включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), гипертонию, диабет, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), заболевание почек и онкологические заболевания (86–91).

Развитие сочетанного заболевания ВИЧ и НИЗ сильно зависит от увеличения продолжительности жизни благодаря эффективной АРТ, от образа жизни, долгосрочных осложнений АРТ и других болезненных состояний, связанных со старением (92,93). Для ведения пациентов с ВИЧ и НИЗ нужны такие системы здравоохранения, которые способны оказывать эффективную помощь при острых и хронических состояниях, а также помогать пациентам строго соблюдать режим лечения. Медицинская помощь при ВИЧ-инфекции носит постоянный характер, что создает хорошую возможность для оценки, мониторинга и лечения НИЗ, особенно на уровне первичного звена. Интеграция таких мероприятий, как оценка состояния питания, консультирование и помощь по вопросам питания и прекращения курения, поощрение физически активного образа жизни, контроль артериального давления и, если возможно, уровня холестерина в рамках пакета услуг, предоставляемых при ВИЧ-инфекции, создает предпосылки для снижения связанных с НИЗ рисков среди людей, живущих с ВИЧ, и улучшения исходов лечения ВИЧ-инфекции (94,95).

Специалистами ВОЗ был определен пакет основных мероприятий в отношении НИЗ (WHO PEN) и опубликованы рекомендации по оценке и ведению основных НИЗ на уровнях от первичного звена медицинской помощи до районных стационаров. Мероприятия сосредоточены, главным образом, на оценке и управлении рисками ССЗ, включая повышенное артериальное давление, сахарного диабета 2 типа, хронических заболеваний дыхательных путей (астмы и ХОБЛ) и раннем выявлении рака молочной железы и рака шейки матки. Более подробная информация и дополнительное руководство по WHO PEN и ведению НИЗ представлены в следующих источниках:

- Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2010 (www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en).
- Prevention and control of noncommunicable diseases: guidelines for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397_eng.pdf).

Оценка и ведение сердечно-сосудистых заболеваний

НОВОЕ

Рекомендация

Оценка и контроль сердечно-сосудистого риска должны проводиться у всех живущих с ВИЧ по стандартным протоколам, рекомендованным для населения в целом^a (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

^a Протокол WHO PEN относится к скринингу на ССЗ для следующих групп населения: возраст > 40 лет, курильщики, больные гипертонией или сахарным диабетом, окружность талии > 90 см у женщин и > 110 см у мужчин и семейный анамнез сахарного диабета или преждевременных ССЗ. Более подробную информацию о PEN см. www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en.

НОВОЕ

Рекомендуемые нормы

Стратегии предотвращения и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний путем устранения таких факторов, как высокое артериальное давление, курение, ожирение, неправильное питание и недостаток физической активности, должны быть применены ко всем людям, живущим с ВИЧ.

Предпосылки и обоснование

В нескольких исследованиях было показано, что люди, живущие с ВИЧ, подвергаются повышенному риску развития ССЗ по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми того же возраста, и что на долю ССЗ приходится повышенная доля смертности, наблюдаемой в этой группе населения (96,97). Крупные когортные исследования подтвердили, что риск развития инфаркта миокарда или цереброваскулярного заболевания на 40-70% выше у людей, живущих с ВИЧ, чем у ВИЧ-неинфицированных лиц соответствующего возраста и пола из контрольных групп (98–103). Эта зависимость отмечалась как у людей, получающих АРТ, так и у не получавших лечение. Аналогичные результаты также были получены у детей и подростков с ВИЧ (104). Механизмы, лежащие в основе связи между ВИЧ и ССЗ, являются многофакторными и включают в себя вызванную ВИЧ хроническую

активацию иммунной системы и воспаление, иммунодефицит и более высокую распространенность традиционных факторов риска ССЗ среди людей, живущих с ВИЧ (105–109).

Результаты когортных исследований показали, что роль АРТ в риске развития ССЗ и применение некоторых классов АРВ-препаратов, вызывающих нарушения в липидном профиле, могут увеличить риск преждевременного развития ССЗ (110–113). Наличие связи между НИОТ и риском развития ССЗ остается предметом дискуссий. Хотя недавнее и суммарное воздействие некоторых НИОТ, таких как диданозин и абакавир, сопровождалось повышением относительного риска развития ССЗ (114–117), по другим оценкам такая связь отсутствовала (118,119). Тем не менее, независимо от класса используемого АРВ-препарата, очевидно, что лечение с помощью АРТ приносит больше пользы, чем отсутствие лечения. В нескольких исследованиях было показано, что прекращение АРТ (120) и определяемый уровень вирусной нагрузки (96) сопровождаются повышенным риском развития ССЗ. Было высказано предположение, что повышение этого риска среди людей, живущих с ВИЧ, связано с усилением активности иммунной системы и хронического воспаления, показатели которых у ВИЧ-инфицированных остаются аномально высокими, даже после вирусной супрессии (121,122); оба показателя связаны с доклиническим и клиническим атеросклерозом. Таким образом, было продемонстрировано, что в целом положительное влияние АРТ на заболеваемость и смертность, связанные с ВИЧ, перевешивает потенциальные риски ССЗ у людей с ВИЧ.

В нескольких клинических руководствах по ВИЧ рекомендовалось проводить скрининг на ССЗ среди людей с ВИЧ и применять несколько инструментов по оценке рисков для расчета вероятности развития ССЗ (123–127). В нескольких исследованиях было показано, что внедрение регулярного скрининга людей с ВИЧ на ССЗ может улучшить показатели состояния здоровья и быть экономически эффективным (128–130). Систематический обзор применения прошедших валидацию инструментов для идентификации людей, наиболее подверженных риску развития ССЗ, в целях первичной профилактики, показывает, что существует возможность снизить смертность от ССЗ и частоту развития сердечно-сосудистых явлений; это было особенно заметно в исследованиях с высокой интенсивностью вмешательства (131). Тем не менее, несмотря на единое мнение, что существующие в настоящее время инструменты скрининга на ССЗ, предназначенные для населения в целом, имеют умеренную дискриминативность в отношении идентификации ВИЧ-инфицированных, наиболее подверженных риску развития сердечно-сосудистых явлений или приемлемости для терапевтического вмешательства; эти инструменты часто недооценивают риск ССЗ у людей с ВИЧ и должны быть скорректированы или валидированы в популяции ВИЧ-инфицированных людей (132–139). Исследовательская группа проекта «Сбор данных о нежелательных явлениях на фоне применения анти-ВИЧ препаратов» (D:A:D) описала алгоритм риска ССЗ, который включает в себя некоторые характерные для ВИЧ факторы, такие как число CD4-клеток и прием АРВ-препаратов, и который с большей точностью позволяет прогнозировать серьезные сердечно-сосудистые явления (140–142). В то время как это является важным шагом на пути к улучшению прогнозирования риска развития ССЗ, методика по-прежнему имеет свои ограничения, поскольку популяции исследования - все в странах с высоким уровнем дохода - имеют генетические и поведенческие профили риска ССЗ, отличающиеся от таковых у большинства ВИЧ-инфицированных людей в мире. Кроме того, как и в случае исследований, сообщавших о прогнозах снижения непосредственного риска, методика исследования D:A:D может также значительно переоценивать и недооценивать риск развития ССЗ (135–137).

Вопросы реализации рекомендаций

В предшествующих руководствах ВОЗ не содержалось каких-либо конкретных рекомендаций по ведению ССЗ у людей с ВИЧ. Тем не менее, в 2010 г. ВОЗ определила пакет основных мер борьбы с НИЗ (WHO PEN), наряду с рекомендациями по скринингу и лечению НИЗ среди населения в целом. WHO PEN (143) имеет ряд программных преимуществ в контексте условий с ограниченными ресурсами, поскольку рекомендации учитывают другие основные НИЗ в дополнение к ССЗ, могут быть реализованы на уровне первичной медико-санитарной помощи, могут использоваться не только врачами, содержат минимальный пакет мер и позволяют достаточно точно выявлять лиц, наиболее подверженных риску развития ССЗ. Однако систематический анализ не выявил каких-либо

исследований по оценке воздействия или использования мероприятий WHO PEN у людей с ВИЧ с любыми результатами, имеющих отношение к странам с низким и средним уровнем дохода. Были обнаружены исследования мероприятий на основе протокола WHO PEN в общей популяции в странах с низким и средним уровнем дохода, показавшие, что протокол PEN и универсальная оценка риска являются экономически эффективными (144–146). Более того, оценка краткосрочных результатов PEN в пилотных районах показала значительное снижение риска ССЗ и приверженность здоровому образу жизни в целевой популяции (139).

Сообщалось о расхождении в лечении ССЗ у людей с ВИЧ. В двух исследованиях у ВИЧ-инфицированных было значительно меньше шансов получить аспирин для профилактики ССЗ, чем у пациентов без ВИЧ (147,148). Другие данные по медицинской помощи при остром инфаркте миокарда и его исходам показали, что люди с ВИЧ получили значительно меньше процедур и/или лекарственных препаратов по поводу этого заболевания, чем люди без ВИЧ (149). Ожидается, что регулярная оценка и управление рисками ССЗ у людей с ВИЧ в результате улучшит оказание медицинской помощи и сделает ее более беспристрастной.

Одним из основных препятствий, остающихся на пути равноправного доступа людей с ВИЧ к профилактике ССЗ и оказания им медицинской помощи, является отсутствие качественных данных, оценивающих подтвержденную терапию ССЗ в этой популяции. Например, проспективные исследования применения статинов у людей, живущих с ВИЧ, как правило, были небольшими по размеру и не оценивали жесткие клинические конечные точки (150).

Объединенная кампания по нескольким заболеваниям, проведенная в Лесото и Уганде (консорциум SEARCH), которая включала скрининг на ССЗ и тестирование на ВИЧ, продемонстрировала возможность комплексного скрининга инфекционных заболеваний и НИЗ в рамках программ по ВИЧ на уровне сообщества (151,152). Было показано, что улучшенная диагностика и связь с медицинской помощью по поводу ССЗ также улучшает связь с лечением ВИЧ-инфекции и проведением АРТ (153). Пилотный комплекс мер по борьбе с ССЗ/ВИЧ, который был реализован в Кении, Нигерии и Замбии с 2012 года, показал, что комплексные меры по борьбе с ССЗ, осуществленные в контексте модели долгосрочной помощи при ВИЧ-инфекции, достижимы и приемлемы (154).

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять сложную патофизиологию атерогенеза у людей с ВИЧ, выяснить взаимосвязи между традиционными и ВИЧ-ассоциированными факторами риска ССЗ и изучить, каким образом АРТ изменяет эти взаимосвязи. Также необходимы исследования воздействия раннего начала АРТ на развитие ССЗ, в особенности у подростков и детей с ВИЧ. Клинические исследования по оценке методов предупреждения риска и стратегий по снижению риска ССЗ у людей с ВИЧ будут крайне востребованы. Существует необходимость валидации упрощенных протоколов скрининга ССЗ и алгоритмов оценки риска, которые включают ВИЧ-специфические факторы риска для повышения точности. Также важно использование сопутствующих методов лечения ССЗ, таких как статины, аспирин, антигипертензивные препараты и метформин, и оценка их влияния на показатели смертности от ВИЧ. Необходимо провести оценку уникальной патофизиологии, факторов риска и оптимального ведения нисходящих осложнений ССЗ, связанных с ВИЧ, таких как сердечная недостаточность и злокачественная аритмия.

Подобные исследования должны быть проведены как в странах с высоким доходом, так и в странах с ограниченными ресурсами.

5.3.2 Оценка и ведение депрессии у людей, живущих с ВИЧ

НОВОЕ

Рекомендация

Оценка и ведение депрессии необходимо включить в комплекс услуг по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции для всех людей, живущих с ВИЧ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Люди, живущие с ВИЧ, наиболее подвержены риску развития психических и неврологических нарушений, а также расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ (155). Систематические анализы, проведенные в странах как с низким, так и с высоким уровнем доходов, показали, что у людей с ВИЧ депрессия является одним из самых распространенных сопутствующих психических расстройств (156,157). Систематический анализ, проведенный в 2015 г., сообщает, что показатель распространенности депрессии среди людей с ВИЧ составлял до 80%, однако эта величина широко варьировала в различных исследованиях, что объясняется применением тех или иных критериев скрининга и диагностики (158). Во многих исследованиях, проведенных в странах Африки к югу от Сахары, где заболеваемость ВИЧ также высока, симптомы депрессии отмечались как частые (159,160).

Люди с ВИЧ, у которых имеется депрессия, с меньшей вероятностью будут соблюдать оптимальный режим лечения. Несмотря на то, что условия долгосрочного лечения ВИЧ-инфекции дают возможность выявлять и лечить депрессию у людей, живущих с ВИЧ, это состояние часто упускается из виду или не распознается медицинскими работниками. Лечение или его отсутствие в отношении психических расстройств может влиять на общее состояние здоровья, соблюдение режима лечения АРВ-препаратами и на удержание пациента в сфере оказания медицинской помощи, а также может привести к тому, что возможные побочные эффекты и лекарственные взаимодействия будут упущены из виду (160–164).

Программа действий по восполнению пробелов в области охраны психического здоровья (mhGAP), впервые опубликованная ВОЗ в 2008 г. и обновленная в 2015 г., предоставляет основанные на фактических данных всеобъемлющие рекомендации по диагностике и лечению целого ряда психических и неврологических нарушений, расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, а также нарушений развития и поведения у детей и подростков. Она сосредоточена на девяти приоритетных условиях психического здоровья, включая диагностику и лечение депрессии (165). Реализация mhGAP посредством первичной медицинской помощи позволит более успешно выявлять и лечить депрессию у взрослых пациентов по сравнению со стандартным оказанием медицинской помощи (166).

Был проведен систематический анализ для обоснования обновления руководства в 2015 г. (167) с целью определить, способствует ли регулярный скрининг и лечение депрессии (в частности, по критериями mhGAP) соблюдению режима АРТ и улучшению исходов лечения у людей, живущих с ВИЧ. Не было выявлено ни одного исследования, четко сообщавшего о применении mhGAP в этой конкретной популяции.

По косвенным доказательствам, полученным из систематического анализа, посвященного точности используемых скрининговых инструментов для выявления депрессии у людей, живущих с ВИЧ, выявлено 18 исследований, в которых использовались 25 различных скрининговых инструментов в сравнении со стандартами критериев для диагностики депрессии (168). Исследования включали в общей сложности 5209 уникальных участников, и показатель распространенности депрессии, определяемой по

диагностическим критериям, очень отличался в разных регионах и популяциях. В анализе оценивались мультииндексный тест и стандартные критерии, а также площадь под кривой (AUC) каждого теста в качестве обобщающего показателя точности (AUC выше 0,9 считается высокой точностью; 0,7-0,9 - умеренная точность; 0,51-0,69 - низкая точность) (168). Несмотря на то, что некоторые инструменты показали очень хорошие или даже отличные характеристики при диагностике депрессии у людей с ВИЧ, общее качество доказательств является очень низким. Группа по разработке клинических руководств, ссылаясь на отзывы от конечных пользователей относительно приемлемости и осуществимости, а также учитывая отсутствие вреда, сделала условную рекомендацию.

Хотя депрессия встречается чаще у людей с ВИЧ по сравнению с населением в целом, необходимы более последовательные и полные данные, чтобы показать, что лечение депрессии улучшает результаты лечения ВИЧ-инфекции. Тем не менее, лечение депрессии улучшает психическое здоровье и общее состояние у людей с ВИЧ.

Ограниченные данные по ВИЧ и моделям предоставления услуг по охране психического здоровья показывают, что интеграция поддерживает эффективность и не увеличивает стоимость медицинской помощи. Описательный обзор из Южной Африки и региона к югу от Сахары свидетельствует о том, что интеграция охраны психического здоровья в существующие системы здравоохранения является эффективной и экономически оправданной мерой к расширению доступа к услугам в области охраны психического здоровья для людей с ВИЧ в условиях с ограниченными ресурсами (169).

Также в настоящее время проводится исследование экономической эффективности скрининга и лечения депрессии у людей с ВИЧ в странах Африки к югу от Сахары (170). Тем не менее, необходимо больше фактических данных по эффективным моделям интеграции охраны психического здоровья в систему медицинской помощи при ВИЧ в различных условиях (171).

Опрос руководителей национальных программ по борьбе с ВИЧ (172) показал, что 38% респондентов сообщили, что скрининг психического здоровья проводится в некоторых медицинских учреждениях по оказанию помощи при ВИЧ, с направлением на лечение при наличии показаний. 43% респондентов сообщили, что не имеется ни скрининга психического здоровья, ни лечения, доступного для людей с ВИЧ. Ни одна из стран не сообщила о том, что в медицинских учреждениях по оказанию помощи при ВИЧ по всей стране реализовано проведение скрининга психического здоровья и предоставляется соответствующее лечение. Тремя основными проблемами, определенными руководителями программ по интеграции охраны психического здоровья в учреждения по оказанию помощи при ВИЧ, являются нехватка людских ресурсов, знаний и навыков у медицинских работников и отсутствие финансирования. По оценкам ВОЗ, в странах с низким и средним уровнем дохода до 85% людей, страдающих тяжелыми психическими расстройствами, и 56% людей, страдающих депрессией, не имеют возможности получить лечение (173).

Вопросы реализации рекомендаций

Скрининг депрессии может поддержать соблюдение режима АРТ, удержание пациентов в сфере оказания медицинской помощи, супрессию вирусной нагрузки и улучшить качество жизни. Если рекомендация будет реализована, лечение депрессии должно осуществляться в соответствии с национальными стандартами или mhGAP. Интеграция или связь со службами охраны психического здоровья должны быть реализованы в тех условиях, где имеется инфраструктура системы здравоохранения и обученные людские ресурсы. Реализация программы лечения депрессии у людей, живущих с ВИЧ, может потребовать перераспределения обязанностей, повышения компетентности работников здравоохранения, национальной адаптации скрининговых инструментов и упрощения инструментов для использования в неспециализированных учреждениях первичной медицинской помощи.

Основные пробелы в научных исследованиях

В отношении скрининга и лечения психических расстройств и депрессии у людей, живущих с ВИЧ, имеется несколько пробелов в научных исследованиях:

- Текущие оценки ВИЧ и депрессии являются неточными из-за большого расхождения в отчетах.
- Комплекс мер по борьбе с распространенными психическими расстройствами, по всей видимости, является наиболее эффективным среди людей с ВИЧ, живущих в странах с низким и средним уровнем дохода.
- Необходимо изучить долгосрочное воздействие лечения депрессии на исход ВИЧ-инфекции.
- Необходимо определить оптимальные временные точки для лечения нарушений в области психического здоровья.

5.3.3 Употребление психоактивных веществ и связанные с эти расстройства

Люди с ВИЧ, употребляющие психоактивные вещества, могут испытывать целый ряд расстройств, связанных с их пристрастием к наркотикам, включая лекарственную зависимость, интоксикацию, синдром отмены и передозировку. Употребление инъекционных наркотиков сопровождается многими заболеваниями и инфекциями, в том числе вирусными гепатитами, туберкулезом, сепсисом и бактериальным эндокардитом, помимо ВИЧ.

Эксперты ВОЗ, Управления ООН по борьбе с наркоманией и преступностью (UNODC) и Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДУ (UNAIDS) рекомендуют использовать комплексный пакет из девяти видов мер профилактики, лечения и ухода среди ВИЧ-инфицированных лиц, употребляющих инъекционные наркотики, а именно: программы обмена игл и шприцов; опиоидная заместительная терапия; консультирование и тестирование на ВИЧ; АРТ; профилактика и лечение инфекций, передающихся половым путем; программы в поддержку использования презервативов; целевые информационно-просветительские мероприятия по содействию изменению поведения; профилактика и лечение вирусных гепатитов; профилактика, диагностика и лечение ТБ.

Дополнительные рекомендации

- WHO, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users – 2012 revision. Geneva: World Health Organization; 2012 (www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/en/index.html).
- Community management of opioid overdose. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en).
- Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf).
- Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/index.html).
- Policy guidelines for integrating collaborative TB and HIV activities within the comprehensive package of harm reduction for people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2016 (In press).

5.3.4 Оказание нутритивной помощи и поддержки

Питание взрослых и подростков, живущих с ВИЧ

Низкокалорийный рацион питания в сочетании с повышенными потребностями в энергии вследствие ВИЧ-инфекции (174–176) и связанные с этим инфекции могут обусловить индуцированную ВИЧ потерю в весе и истощение организма. Кроме того, нарушение метаболизма, снижение аппетита и рост частоты диареи могут снижать усвоение питательных веществ и их всасывание, а также стать причиной потерь питательных веществ. Все эти эффекты могут усугубляться низким уровнем достатка и продовольственным дефицитом. Низкая масса тела у взрослых (индекс массы тела менее

18,5 кг/м²), потеря в весе и состояние истощения у детей – все это независимые факторы риска по прогрессированию ВИЧ-инфекции и смертности (177,178). Оценка состояния питания (антропометрические данные, клинические обследования и оценка рациона питания), а также консультирование и поддержка по вопросам питания должны быть составной частью мероприятий по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции – как при первичном обследовании, так и на всех остальных этапах. Страдающим недостаточностью питания ВИЧ-инфицированным пациентам, особенно в условиях продовольственного дефицита, наряду с АРТ могут быть показаны пищевые добавки для восстановления полноценного питания. Потеря веса или неспособность набрать или поддерживать здоровый вес должны служить основанием для проведения дополнительной оценки и принятия соответствующих мер на любой стадии ВИЧ-инфекции и/или во время АРТ.

ВОЗ пересматривает рекомендации по оказанию нутритивной помощи и поддержки подросткам и взрослым, живущим с ВИЧ, включая беременных и кормящих грудью женщин.

Питание детей, живущих с ВИЧ

Оценка состояния питания – это важнейший метод выявления недостаточности питания и задержки роста на раннем этапе. При каждом посещении ЛПУ следует проводить как первичную оценку состояния питания у младенцев и детей (оценку алиментарного статуса, рациона питания и соответствующих симптомов), включая взвешивание и измерение роста, так и мониторинг динамики развития с использованием стандартных кривых роста, утвержденных ВОЗ или на национальном уровне. Мониторинг динамики роста также должен быть включен в процедуру оценки ответа на АРТ (179). При выявлении неудовлетворительной динамики роста следует провести дополнительную оценку в целях определения причины этой проблемы и составить план корректирующих мер. В руководстве от 2009 г. по осуществлению интегрированного подхода к оказанию нутритивной помощи детям, живущим с ВИЧ, подробно описаны мероприятия, касающиеся состояния питания.

Дополнительные методические материалы

- Nutrition assessment, education, counselling and support for adolescents and adults living with HIV: A programming guide. Food and nutrition in the context of HIV and TB. Geneva: World Food Programme, PEPFAR, USAID, UNAIDS 2014. (<http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/wfp271543.pdf>).
- Guidelines on HIV and infant feeding 2010: principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599535_eng.pdf).
- Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook. Preliminary version for country introduction. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597524_eng_Handbook.pdf).
- WHO, FAO. Nutritional care and support for people living with HIV/AIDS: a training course. Geneva: World Health Organization; 2009 (www.who.int/nutrition/publications/hiv_aids/9789241591898/en/index.html).

5.3.5 Паллиативная помощь: симптоматическое лечение и уход за умирающими больными

На всех этапах вызванного ВИЧ заболевания, а также в процессе лечения люди, живущие с ВИЧ, могут испытывать различные виды боли и дискомфорта. Медицинские работники должны, по мере возможности, выявлять и устранять первопричину, а также купировать болевые ощущения. Помимо этого, эффективное предупреждение и устранение побочных эффектов АРТ важно для приверженности лечению. В настоящее время ВОЗ разрабатывает руководства по паллиативной помощи.

Дополнительные методические материалы

- IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva: World Health Organization; 2011 (www.who.int/hiv/pub/imai/imai2011/en).

5.3.6 Общая медицинская помощь людям, живущим с ВИЧ

Странам следует разработать пакет мероприятий по общей медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ, в дополнение к АРТ, с целью снижения передачи ВИЧ, профилактики заболевания и улучшения качества жизни. Общая медицинская помощь включает в себя основную профилактику ВИЧ, укрепление здоровья людей, живущих с ВИЧ, а также скрининг, профилактику и лечение связанных с ВИЧ коинфекций и сопутствующих заболеваний. ВОЗ выпустила краткое руководство по общей медицинской помощи и профилактическим мероприятиям (180-182) и рекомендации по использованию в условиях с ограниченными ресурсами пакета из 13 профилактических мероприятий для взрослых и подростков, живущих с ВИЧ (1). Этот пакет включает следующие мероприятия: (1) психосоциальное консультирование и поддержка; (2) раскрытие информации и уведомление партнера; (3) профилактика СТХ; (4) консультирование, скрининг и профилактическое лечение ТБ; (5) профилактика распространенных грибковых инфекций; (6) лечение ИППП и оказание помощи в сфере охраны репродуктивного здоровья, включая профилактику и скрининг на рак шейки матки; (7) профилактика малярии (СТХ, надкроватные противомоскитные сетки и в особенности профилактика малярии среди беременных женщин); (8) вакцинация для профилактики пневмококковой инфекции, гриппа, гепатита В и желтой лихорадки; (9) обеспечение адекватного питания; (10) услуги по планированию семьи; (11) предупреждение передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку; (12) программы обмена игл и шприцев для людей, употребляющих инъекционные наркотики; (13) безопасная вода, санитария и гигиена.

Пакет общей медицинской помощи будет варьировать в зависимости от типа эпидемии, пострадавших популяций, распространенности коинфекций, других сопутствующих заболеваний и состояния здоровья. В таблице 5.2 представлены общие сведения о мероприятиях из пакета общей медицинской помощи для людей, живущих с ВИЧ. В эпоху универсального лечения всех людей, живущих с ВИЧ, промежуток времени между установлением диагноза ВИЧ, назначением лечения и началом АРТ может укладываться в одно посещение, или все эти мероприятия выполняются в срочном порядке, чтобы уменьшить потери для последующего наблюдения и начать спасающую жизнь АРТ как можно скорее. ВОЗ больше не рекомендует подготовительные визиты до начала АРТ; многие мероприятия, представленные в таблице 5.2 могут быть осуществлены после начала АРТ.

Таблица 5.2. Общие сведения о ключевых мероприятиях общей медицинской помощи в рамках долгосрочной помощи людям, живущим с ВИЧ

| Мероприятие | При установлении диагноза ВИЧ | При назначении лечения | При начале АРТ | Стабильные пациенты на фоне АРТ | При неэффективности лечения и изменении режима АРТ |
|---|-------------------------------|------------------------|----------------|---------------------------------|--|
| Общая помощь | | | | | |
| Клиническая стадия по классификации ВОЗ Заболевания, связанные с ВИЧ, в прошлом или в настоящее время | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Подготовка людей к АРТ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Подготовка, оценка и помощь в соблюдении режима лечения | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Принимаемые в настоящее время лекарственные препараты | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Наличие беременности Планирование семьи и контрацепция | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Помощь при раскрытии информации и уведомлении партнера | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Консультирование по снижению риска и методам комбинированной профилактики ВИЧ-инфекции | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Оценка, профилактика и лечение неинфекционных заболеваний | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Скрининг и лечение психических нарушений и расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ Психосоциальное консультирование и поддержка | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Купирование боли и симптомов | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Оценка состояния питания и консультирование | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Оценка состояния питания, роста и развития у детей и подростков Кормление младенцев и детей младшего возраста | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Table 5.2. (continued)

| Мероприятие | При установлении диагноза ВИЧ | При назначении лечения | При начале АРТ | Стабильные пациенты на фоне АРТ | При неэффективности лечения и изменении режима АРТ |
|--|-------------------------------|------------------------|----------------|---------------------------------|--|
| Профилактика и лечение коинфекций | | | | | |
| Профилактическая терапия ко-тримоксазолом | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Интенсивное выявление случаев ТБ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Профилактическая терапия изониазидом | | ✓ | ✓ | | |
| Скрининг на криптококковую инфекцию и профилактика грибковых заболеваний | | ✓ | ✓ | | |
| Screening for hepatitis B and C | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Предупреждение малярии (обработанные инсектицидом надкроватные сетки и профилактика) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Скрининг на инфекции, передающиеся половым путем | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Предупреждение и скрининг на рак шейки матки | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Оценка на заболевания, предупреждаемые вакцинацией | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Литература

- 1 Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf>, accessed 16 October 2015).
- 2 Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en/, accessed 16 October 2015).
- 3 Alemu AW, Sebastián MS. Determinants of survival in adult HIV patients on antiretroviral therapy in Oromiyaa, Ethiopia. *Glob Health Action*. 2010;3. doi: 10.3402/gha.v3i0.5398.
- 4 Amuron B, Levin J, Birunghi J, Namara G, Coutinho A, Grosskurth H et al. Mortality in an antiretroviral therapy programme in Jinja, south-east Uganda: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther*. 2011;8:39.
- 5 Auld AF, Mbofana F, Shiraishi RW, Sanchez M, Alfredo C, Nelson LJ et al. Four-year treatment outcomes of adult patients enrolled in Mozambique's rapidly expanding antiretroviral therapy program. *PLoS One*. 2011;6:e18453.
- 6 Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Innes C, Chaisson RE, Grant AD et al. Reducing mortality with co-trimoxazole preventive therapy at initiation of antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2010;24:1709–16.
- 7 Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia HIV observational database. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:1.
- 8 Lowrance D, Makombe S, Harries A, Yu J, Aberle-Grasse J, Eiger O et al. Lower early mortality rates among patients receiving antiretroviral treatment at clinics offering co-trimoxazole prophylaxis in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:56–61.
- 9 Madec Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C et al. Response to highly active antiretroviral therapy among severely immuno-compromised HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS*. 2007;21:351–9.
- 10 van Oosterhout JJ, Ndeka M, Moore E, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Manary M. The benefit of supplementary feeding for wasted Malawian adults initiating ART. *AIDS Care*. 2010;22:737–42.
- 11 Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet*. 2010;375:1278–86.
- 12 Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, Anglaret X, Mbori-Ngacha D, Sued O et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015; 2(4):e137–e150.
- 13 Walker AS, Mulenga V, Ford D, Kabamba D, Sinyinza F, Kankasa C and the CHAP Team. The impact of daily co-trimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy on mortality and hospital admissions in HIV-infected Zambian children. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1361–7.
- 14 Mulenga V, Ford D, Walker AS, Mwenya D, Mwansa J, Sinyinza F and the CHAP Trial Team. Effect of co-trimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS*. 2007;21:77–84.
- 15 Campbell JD, Moore D, Degerman R, Kaharuza F, Were W, Muramuzi E et al. HIV-infected Ugandan adults taking antiretroviral therapy with CD4 counts >200 cells/ μ L who discontinue co-trimoxazole prophylaxis have increased risk of malaria and diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1204–11.
- 16 Polyak CS, Yuhas K, Singa B, Khaemba M, Watson J, Richardson B et al. CTX prophylaxis discontinuation among ART treated adults: a randomized non-inferiority trial. In: Twenty-first Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, USA, 3–6 March 2014 [Abstract 98] (<http://www.croiconference.org/sites/default/files/abstracts/98.pdf>, accessed 11 November 2015).
- 17 Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, Keishanyu R, Nathoo K, and the Antiretroviral Research for Watoto (ARROW) Trial Team. A randomized trial of stopping or continuing co-trimoxazole in HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2014; 370:41–53.
- 18 Chaiwarith R, Preparattanapan J, Nuntachit N, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K. Discontinuation of primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients who had CD4⁺ cell count <200 cells/mm³ but undetectable plasma HIV-1 RNA: an open-label randomized controlled trial. *AIDS Patient Care STDs*. 2013;27:71–6.
- 19 Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, Morlat P et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ L? *Clin Infect Dis*. 2010;51:611–19.
- 20 Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-

- analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(5):512–21.
- 21 Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2(10):e38–44.
 - 22 Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29(15):1987–2002. doi: 10.1097/QAD.0000000000000802.
 - 23 Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682–90.
 - 24 Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Kouame JM et al. Early ART and IPT in HIV-infected African adults with high CD4 count (Temprano Trial). In: Twenty-second Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 23–24 February 2015 [Abstract 115LB] (<http://www.croiconference.org/sessions/early-art-and-ipt-hiv-infected-african-adults-high-cd4-count-temprano-trial>, accessed 11 November 2015).
 - 25 The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf, accessed 8 December 2015).
 - 26 Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2007 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69463/1/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf, accessed 31 October 2015).
 - 27 NCT01380080. REMEMBER: Reducing Early Mortality & Morbidity by Empiric Tuberculosis (TB) Treatment. AIDS Clinical Trials Group 2015 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01380080>, accessed 19 October 2015).
 - 28 NCT01417988. Prevention of early mortality by presumptive tuberculosis (TB) treatment (PrOMPt). Bethesda, MD, USA: US National Institutes of Health; 2014 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01417988?term¼NCT01417988&rank¼1Rangaka%20MX,%20Wilkinson%20RJ,%20Boule%20A,%20Glyn>, accessed 16 October 2015).
 - 29 NCT02057796. Systematic Empirical vs. Test-guided Anti-TB Treatment Impact in Severely Immunosuppressed HIV-infected Adults Initiating ART With CD4 Cell Counts <100/mm³ (STATIS) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057796>, accessed 16 October 2015).
 - 30 Naing C, Mak JW, Maung M, Wong F, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191:27–34.
 - 31 Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2007 (<http://www.who.int/tb/publications/tb-diagnosisihivrecommendations/en>, accessed 19 May 2016).
 - 32 Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children – Policy Update, World Health Organization, Geneva, 2013 <http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/>
 - 33 Xpert MTB/RIF Implementation Manual – Technical and operational “how-to”: practical considerations, World Health Organization, Geneva, 2014 http://www.who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en/
 - 34 Post FA, Grint D, Werlinrud AM, Pantelev A, Riekstina V, Malashenkov EA et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J Infect*. 2014;68(3):259–63.
 - 35 Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*. 2009;4(5):e5561. doi: 10.1371/journal.pone.0005561
 - 36 Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e82235.
 - 37 Zignol M, Falzon D, Getahun H. HIV infection and multidrug-resistant TB: 2 overlapping epidemics. In: Twentieth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, Georgia, USA, 3–6 March 2013.
 - 38 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575–80.
 - 39 Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(3):380–7. 10.3201/eid1303.061400.
 - 40 Gandhi NE, Weissman D, Moodley P, Ramathal M, Elson I, Kreiswirth BN et al. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa. *J Infect Dis*. 2013;207(1):9–17. doi: 10.1093/infdis/jis631.
 - 41 Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Pooramiri MV, Mansoori SD, Zarifi AZ et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):841–7.

- 42 Moro ML, Gori A, Errante I, Infuso A, Franzetti F, Sodano L et al. An outbreak of multi-resistant tuberculosis involving HIV-infected patients of two hospitals in Milan, Italy. Italian multi-drug resistant tuberculosis outbreak study group. *AIDS*. 1998;12(9):1095–102.
- 43 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/, accessed 16 October 2015).
- 44 Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23(4):525–30.
- 45 Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis*. 2010;10:67.
- 46 Loyse A, Thangaraj H, Easterbrook P, Ford N, Roy M, Chiller T et al. Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):629–37.
- 47 Louie JK, Chi NH, Thao le TT, Quang VM, Campbell J, Chau NV et al. Opportunistic infections in hospitalized HIV-infected adults in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS*. 2004;15:758–61.
- 48 Kong BN, Harwell JI, Suos P, Lynen L, Mohiuddin S, Reinert S et al. Opportunistic infections and HIV clinical disease stage among patients presenting for care in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38:62–8.
- 49 Lessells RJ, Mutevedzi PC, Heller T, Newell ML. Poor long-term outcomes for cryptococcal meningitis in rural South Africa. *S Afr Med J*. 2011;101(4):251–2.
- 50 Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*. 2007;45:76–80.
- 51 Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1694–701.
- 52 Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status. *PLoS One*. 2013;8(3):e60431.
- 53 Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: World Health Organization; 2011 (available at www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en/, accessed 16 October 2015).
- 54 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333–42.
- 55 Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008;372:1733–45.
- 56 Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546–55.
- 57 Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):402–9.
- 58 Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29(4):1306–10.
- 59 Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593–601.
- 60 Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(3):211–17.
- 61 Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilila G et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27(6):919–27.
- 62 Wandeler G, Sponser T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1454–8.
- 63 Guidelines for the prevention, care and treatment of people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>, accessed 16 October 2015).
- 64 deVries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1934–41.
- 65 Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization 2014.

- (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>, accessed 9 December 2015).
- 66 Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*. 2010;52(3):1143–55.
 - 67 Wasserheit JN. Epidemiological synergy: interrelationships between human immunodeficiency virus infections and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 1992;19:61–77.
 - 68 Cohen MS, Hoffman I. Sexually transmitted diseases enhance transmission of HIV: no longer a hypothesis. *Lancet*. 1998;351:5–7.
 - 69 Auvert B, Buvé A, Ferry B, Carael M, Morison L, Lagarde E et al. Ecological and individual level analysis of risk factors for HIV infection in four urban populations in sub-Saharan Africa with different levels of HIV infection. *AIDS*. 2001;15(Suppl. 4):S15–S30.
 - 70 Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006;20(1):73–83.
 - 71 Sewadda D, Gray RH, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Chez MZ, Quinn TC et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case–control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*. 2003;188(10):1492–7.
 - 72 McClelland RS, Wang CC, Overbaugh J, Richardson BA, Corey L, Ashley RL et al. Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1. *AIDS*. 2002;16(18):2425–30.
 - 73 Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis*. 1998;178(6):1616–22.
 - 74 Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011;87(3):183–90.
 - 75 Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1500–10.
 - 76 De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev*. 2001;17(6):545–54.
 - 77 Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*. 2000;283(8):1031–7.
 - 78 Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/, accessed 16 October 2015).
 - 79 Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2015 (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf, accessed 16 October 2015).
 - 80 Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. 2015 (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/5/pediatric-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0>, accessed 16 October 2015).
 - 81 Geretti AM, on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. BHIVA guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med*. 2008;9:795–848 (<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/Immunization2008.pdf>, accessed 16 October 2015).
 - 82 Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, Glock JA, Jayaweera D, Miller N et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*. 2002;16:537–42.
 - 83 Lee PD, Kieffer TL, Siciliano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *Antimicrob Chemother*. 2006;57:803–5.
 - 84 Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Geneva: WHO; 2009 (http://www.who.int/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf, accessed 31 October 2015).
 - 85 Manual on Paediatric HIV Care and Treatment for District Hospitals: Addendum to the Pocket Book of Hospital Care of Children. Geneva: World Health Organization; 2011. Chapter 7 Routine care for HIV-exposed and infected infants and children. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304139/>, accessed 16 October 2015).
 - 86 Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241–8.
 - 87 Haregu TN, Oldenburg B, Sestwe G, Elliott J, Nanayakkara V. Epidemiology of comorbidity of HIV/AIDS and non-communicable diseases in developing countries: a systematic review. *Journal of Global Health Care Systems*. 2012;2(1). (<http://jghcs.info/index>).

php/j/article/view/142, accessed 11 November 2015).

- 88 Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130(5):1326–33.
- 89 Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs JA, Todd J, Suthanthiran M et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. *BMC Med*. 2014;12(1):125.
- 90 Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001418.
- 91 Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*. 2009;23(1):41–50.
- 92 Reiss P. HIV, co-morbidity and ageing. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 (Suppl 4):18073.
- 93 Negin J, Mills EJ, Bärnighausen T. Aging with HIV in Africa: the challenges of living longer. *AIDS*. 2012;26(1):S1–S5.
- 94 Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle-income countries. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:110331. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd9.110331>
- 95 Rabkin M, Nishtar S. Scaling up chronic care systems: leveraging HIV programs to support noncommunicable disease services. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:S87–S90.
- 96 Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezil CM, Kawabata H, Burtcel B et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506–12.
- 97 Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13:453–68.
- 98 Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(2):209–16.
- 99 Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):351–8.
- 100 Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506–12.
- 101 Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*. 2014;28(13):1911–19.
- 102 Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614–22.
- 103 Patel K, Wang J, Jacobson DL, Lipshultz SE, Landy DC, Geffner ME et al. Aggregate risk of cardiovascular disease among adolescents perinatally infected with the human immunodeficiency virus. *Circulation*. 2014;129:1204–12.
- 104 Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Heart*. 2015;2:e000174.
- 105 Benchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365–71.
- 106 Zanni, M. V. Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:728–41.
- 107 Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K et al. Relationship between T cell activation and CD4⁺ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):126–33.
- 108 Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Wijayakumar J et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012;308(4):379–86.
- 109 Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2012;7(9):e44454.
- 110 Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, Mausekopf J, Holmberg SD et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:37–44.
- 111 Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:959–72.
- 112 D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omede P, Scuto F et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J*. 2012;33:875–80.

- 113 Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59551.
- 114 DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AD et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723–35.
- 115 Young J, Xiao Y, Moodie EE, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E. Swiss HIV Cohort Study effect of cumulating exposure to abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):413–21
- 116 D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417–26.
- 117 Sabin C, Reiss P, Ryom L, de Wit S, Kirk O, Weber R et al. for the DAD study group. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? In: Twenty-first Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 22–25 February 2014 [Abstract 747LB].
- 118 Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS*. 2011;25(16):1993–2004.
- 119 Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):441–7.
- 120 Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D et al. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283–96.
- 121 Brechley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365–71.
- 122 Hunt PW, Brechley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K et al. Relationship between T cell activation and CD4⁺ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):126–33.
- 123 Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman A, Visseren F, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med*. 2016;17:289–97.
- 124 Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostina RB Sr, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935–59.
- 125 Edward AO, Oladayo AA, Omolola AS, Adetiloye AA, Adedayo PA. Prevalence of traditional cardiovascular risk factors and evaluation of cardiovascular risk using three risk equations in Nigerians living with human immunodeficiency virus. *N Am J Med Sci*. 2013;5(12):680–8.
- 126 Edwards-Jackson N, Kerr S, Tieu H, Ananworanich J, Hammer S, Ruxrungtham K et al. Cardiovascular risk assessment in persons with HIV infection in the developing world: comparing three risk equations in a cohort of HIV-infected Thais. *HIV Med*. 2011;12(8):510–5.
- 127 Nery MW, Martelli CM, Silveira EA, Sousa CA, Falco MO, de Castro Ade C et al. Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *Scientific World Journal*. 2013; 2013:969281. doi: 10.1155/2013/969281.
- 128 Nolte JE, Neumann T, Manne JM, Lo J, Neumann A, Mostardt S et al. Cost-effectiveness analysis of coronary artery disease screening in HIV-infected patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(8):972–9.
- 129 Hsue PY, Squires K, Bolger AF, Capili B, Mensah GA, Temesgen Z et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation*. 2008;118:e41–e47.
- 130 Adeyemi A. Cardiovascular risk and risk management in HIV-infected patients. *Top HIV Med*. 2007;15(5):159–62.
- 131 Willis A, Davies M, Yates T, Khunti K. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: a systematic review. *J R Soc Med*. 2012;105(8):348–56.
- 132 Friis-Møller, Worm SW. Can the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients be estimated from conventional risk prediction tools? *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):1082–4.
- 133 Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(7):452–7.
- 134 Parra S, Coll B, Aragones G, Marsillach J, Beltran R, Rull A et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the

- calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med.* 2010;11:225–31.
- 135 Pirs M, Jug B, Erzen B, Sabovic M, Karner P, Poljak M et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23(3):43–7.
 - 136 Regan S, Meigs JB, Massaro J, D'Agostino R, Grinspoon SK, Triant VA. Evaluation of the ACC/AHA CVD risk prediction algorithm among HIV-infected patients. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, 23–24 February 2015 [Abstract 751].
 - 137 Thompson-Paul A, Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Debes R. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study (HOPS). In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI), Seattle, 23–24 February 2015 [Abstract 747].
 - 138 Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, De Wit S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case–control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19515.
 - 139 Begovac J, Dragovic G, Viskovic K, Kusic J, Perovic Mihanovic M, Lukas D et al. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J.* 2015;56(1):14–23.
 - 140 Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:491–501.
 - 141 Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Davis F et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:214–23.
 - 142 Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D, Avila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):739–48.
 - 143 Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2010 (www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en, accessed 16 October 2015).
 - 144 Wangchuk D, Virdi NK, Garg R, Mendis S, Nair N, Wangchuk D et al. Package of essential noncommunicable disease (PEN) interventions in primary healthcare settings of Bhutan: a performance assessment study. *WHO South-East Asia J Public Health.* 2014;3(2): 154–60.
 - 145 Zou G, Zhang Z, Walley J, Gong W, Yu Y, Hu R et al. Use of medications and lifestyles of hypertensive patients with high risk of cardiovascular disease in rural China. *PLoS One.* 2015;10(5): e0124484.
 - 146 Wei ZX, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in *Trials.* 2013;14:354.
 - 147 Burkholder GA, Tamhane AR, Salinas JL, Mugavero MJ, Raper JL, Westfall AO et al. Underutilization of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):1550–7.
 - 148 Suchindran S, Regan S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Aspirin use for primary and secondary prevention in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(3):ofu076. doi: 10.1093/ofid/ofu076.
 - 149 Pearce D, Ani C, Espinosa-Silva Y, Clark R, Fatima K, Rahman M et al. Comparison of in-hospital mortality from acute myocardial infarction in HIV sero-positive versus sero-negative individuals. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1078–84.
 - 150 Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol.* 2015;115(12):1760–6.
 - 151 MOAE0102: Tiam A Oyeibanji O, Nkonyana J, Ahimbisibwe A, Putsoane M. Family health days: an innovative approach to providing integrated health services for HIV and non-communicable diseases among adults and children in hard-to-reach areas of Lesotho. *J Int AIDS Soc.* 2012;15 (Suppl 3):18443–01. doi: 10.7448/IAS.15.5.18443.
 - 152 Chamie G, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Jain V, Geng E et al.; and the SEARCH Collaboration. Leveraging rapid community-based HIV testing campaigns for non-communicable diseases in rural Uganda. *Cameron DW, ed. PLoS One.* 2012;7(8):e43400. doi:10.1371/journal.pone.0043400.
 - 153 Kotwani P, Balzer L, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Byonanebye D et al. Evaluating linkage to care for hypertension after community-based screening in rural Uganda. *Trop Med Int Health.* 2014;19(4):459–68.
 - 154 FHI360 fact sheet. Integration of HIV and noncommunicable disease care. July 2014 (http://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/NCD_Factsheet_v3_WEB.pdf, accessed 16 October 2015).
 - 155 Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:721–8.

- 156 Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158:725–30.
- 157 Rabkin JG. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5(4):163–71.
- 158 Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment non-adherence: a review and meta-analysis. *JAIDS*. 2011;58(2):181–7.
- 159 Brandt R. The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: a systematic review. *Afr J AIDS Res*. 2009; 8(2):123–33.
- 160 Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16:2101–18.
- 161 Berg CJ, Michelson SE, Safren SA. Behavioral aspects of HIV care: adherence, depression, substance use, and HIV-transmission behaviors. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21:181–200.
- 162 Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The impact of DSM-IV mental disorders on adherence to combination antiretroviral therapy among adult persons living with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16:2119–43.
- 163 Cook JA, Grey D, Burke J, Gurtman AC, Richardson JL, Wilson TE et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health*. 2004;94:1133–40.
- 164 Sin NL, DiMatteo MR. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2014;47(3):259–69.
- 165 mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: WHO; 2010. (http://www.who.int/mental_health/publications/mhGAP_intervention_guide/en/, accessed 16 October 2015).
- 166 Patel V, Weiss HA, Chowdhary N, Naik S, Pednekar S, Chatterjee S et al. Effectiveness of an intervention led by lay health counsellors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9758):2086–95.
- 167 Bosch-Capblanch X, Zuske M, Cobos D, Horvath H, Rutherford G. For adults and adolescents with HIV on ART, does routine screening and management of depression using mhGAP criteria improve antiretroviral treatment adherence and outcomes? A systematic review. *Web Supplement B*.
- 168 Horvath H, Taylor K, Rutherford G. Performance of screening instruments for detecting depression in people with HIV infection: Initial summary report of a systematic review. UCSF. 2015. *Web Supplement B*.
- 169 Jack H, Wagner RG, Petersen I, Thom R, Newton CR, Stein A et al. Closing the mental health treatment gap in South Africa: a review of costs and cost-effectiveness. *Glob Health Action*. 2014;7:23431.
- 170 Wagner GJ, Ngo V, Glick P, Obuku EA, Musisi S, Akena D. Integration of DEPRESSION Treatment into HIV Care in Uganda (INDEPTH-Uganda): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):248.
- 171 Weaver MR, Conover CJ, Proescholdbell RJ, Arno PS, Ang A, Uldall KK et al. Cost-effectiveness analysis of integrated care for people with HIV, chronic mental illness and substance abuse disorders. *J Ment Health Policy Econ*. 2009;12(1):33.
- 172 Royal Tropical Institute KIT Health and Education National HIV Programme manager's perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection 2015. *Web Supplement C*.
- 173 Mental health action plan 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.pdf?ua=1, accessed 16 October 2015).
- 174 Executive summary of a scientific review. Consultation on nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action. Durban, South Africa, 10–13 April 2005. Geneva: World Health Organization; 2005 (www.who.int/nutrition/topics/Executive_Summary_Durban.pdf, accessed 19 October 2015).
- 175 Nutrition counselling, care and support for HIV-infected women. Geneva: World Health Organization; 2005 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/nutri_eng.pdf, accessed 31 October 2015).
- 176 Participants' Statement (Annex). Consultation on nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action. Durban, South Africa, 10–13 April 2005. Geneva: World Health Organization; 2005 (http://www.who.int/nutrition/topics/Participants_Statement_EB116.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).
- 177 Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2006;7:323–30.
- 178 van der Sande MA, Schim van der Loeff MF, Avelka AA, Sabally S, Togun T, Sarge-Njle R. Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1288–94.
- 179 WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: methods and development. Length/ height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: World Health Organization; 2006 (http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/, accessed 31 October 2015).

- 180 Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Geneva: World Health Organization; 2008 (http://www.who.int/hiv/pub/plhiv/plhiv_treatment_care.pdf, accessed 31 October 2015).
- 181 Priority interventions. HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241500234_eng.pdf, accessed 19 October 2015).
- 182 IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults. Geneva: World Health Organization; 2011 (<http://www.who.int/hiv/pub/imai/imai2011/en>, 19 October 2015).





ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ УСЛУГ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

6

| | | |
|------|---|-----|
| 6.1 | Введение | 238 |
| 6.2 | Дифференцированная медицинская помощь | 239 |
| 6.3 | Модели предоставления АРВ-препаратов на уровне сообщества | 242 |
| 6.4 | Преимственность между тестированием на ВИЧ и включение в систему лечения и помощи | 243 |
| 6.5 | Удержание пациента в системе лечения и помощи | 251 |
| 6.6 | Приверженность лечению | 255 |
| 6.7 | Частота визитов в клинику и получения лекарственных препаратов | 259 |
| 6.8 | Перераспределение и делегирование обязанностей | 262 |
| 6.9 | Децентрализация | 266 |
| 6.10 | Интеграция и взаимодействие служб | 268 |
| 6.11 | Предоставление подростка медицинской помощи по поводу ВИЧ-инфекции | 274 |
| 6.12 | Улучшение качества оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции | 279 |
| 6.13 | Системы управления закупками и поставками медицинской продукции для лечения ВИЧ | 283 |
| 6.14 | Лабораторные и диагностические службы | 294 |

6 ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ УСЛУГ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

6.1 Введение

Менее 30% людей с диагнозом ВИЧ, живущих в условиях с ограниченными ресурсами, в полной мере ориентируются в системе оказания непрерывной помощи (1,2). Во всем мире менее 50% взрослых пациентов остаются в системе оказания медицинской помощи через четыре года после начала антиретровирусной терапии (АРТ) (3). Простая и стандартизированная АРТ первого ряда в настоящее время непосредственно поддерживает приверженность лечению, децентрализацию, перераспределение обязанностей в бригадах под руководством медсестер, более эффективное управление закупками и снабжением и доставку на уровне сообщества. В 2013 году ВОЗ впервые опубликовала практическое руководство по внедрению клинических рекомендаций по использованию антиретровирусных (АРВ) препаратов. В этом руководстве более подробно изложены аспекты внедрения клинических рекомендаций, а также дается 10 новых рекомендаций, три нормы надлежащей практики, согласованные определения и новые стандарты предоставления АРТ, направленные на то, чтобы помочь странам и руководителям программ улучшить качество и эффективность оказания медицинской помощи.

В этой главе представлены рекомендации по трем областям организации оказания медицинской помощи:

This chapter provides guidance in three service delivery areas:

1. Дифференцированная медицинская помощь:

- затрагивает разнообразие потребностей людей, получающих медицинскую помощь;
- способы доставки АРВ-препаратов на уровне сообщества.

2. Рекомендации по утверждению принципов непрерывного лечения и ухода:

- связь между тестированием на ВИЧ и назначением лечения;
- удержание пациента в сфере оказания медицинской помощи;
- строгое соблюдение пациентом режима лечения;
- частота визитов в клинику и получения лекарственных препаратов;
- перераспределение обязанностей;
- децентрализация;
- интеграция;
- доброжелательность к подросткам при оказании медицинской помощи.

3. Аспекты непрерывности и высокого качества предоставляемой медицинской помощи:

- качественное предоставление медицинской помощи;
- обеспечение стабильной системы снабжения АРВ-препаратами;
- лабораторные и диагностические службы.

Новые рекомендации по предоставлению медицинской помощи, сделанные в 2015 г., включены в «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» ВОЗ от 2013 г. Критерии включения всех систематических анализов, проведенных для обоснования процесса принятия решения, охватывали взрослых, основные популяции, беременных и кормящих женщин, детей и подростков. В целом, было недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций, касающихся этих значимых популяций. Тем не менее, информация, полученная при реализации программы, помогла выделить конкретные проблемы и некоторые возможные решения относительно улучшения качества предоставляемых услуг.

Рекомендации по применимости медицинской помощи

В отличие от большинства клинических мероприятий, мероприятия по предоставлению медицинской помощи, как правило, в высшей степени зависят от конкретных условий с точки зрения относительной эффективности и относительной значимости в данном контексте. В соответствии с уровнем заболеваемости, большая часть фактических данных, подтверждающих рекомендации в этой главе, получена из исследований, проведенных в странах Африки к югу от Сахары. Однако для большей части мероприятий фактические данные были также получены и из других регионов. В противном случае необходимость получения фактических данных в более широком диапазоне условий указывалась в соответствующем разделе как пробел в научных исследованиях.

Многие из рекомендаций, содержащихся в разделе «Предоставление услуг здравоохранения», являются условными и представляют собой мероприятия, которые, как было показано, полезны в определенных условиях, и, следовательно, руководители программ могут их учитывать при разработке своих пакетов медицинской помощи.

6.2 Дифференцированная медицинская помощь

Подсчитано, что в настоящее время 95% услуг по оказанию помощи при ВИЧ предоставляется на базе медицинских учреждений (4). Почти во всех странах предоставление помощи при ВИЧ-инфекции в начальной фазе быстрого расширения масштабов была основана на шаблонной модели оказания помощи в клиниках, по большей части недифференцированной для нужд отдельных пациентов (5). По мере того, как национальные руководства изменяются в направлении назначения АРТ всем людям, живущим с ВИЧ, независимо от клинического и иммунологического статуса (6), программам по борьбе с ВИЧ придется справиться со все большим разнообразием потребностей пациентов. Сейчас количество пациентов, которые получают лечение на протяжении нескольких лет, становится все больше. В то же самое время, существует необходимость расширения своевременного доступа к АРТ для тех, кому еще только предстоит начать лечение. Хотя реализация рекомендаций, содержащихся в этих руководствах, будет означать, что все больше людей будут начинать лечение раньше, программы должны также сохранить способность реагировать на потребности пациентов, обращающихся за помощью на продвинутых стадиях заболевания и подверженных повышенному риску заболеваемости и смертности (7).

Во время консультации по утверждению комплексного пакета услуг по оказанию помощи людям, живущим с ВИЧ, ВОЗ проанализировала растущее разнообразие потребностей пациентов и дала оценку того, как программы могут осуществлять дифференцированный подход к лечению и уходу в сфере общественного здравоохранения (8). В целом, могут быть идентифицированы четыре группы пациентов с конкретными потребностями. Пациентам первой группы, обратившимся за помощью в удовлетворительном состоянии, возможно, с повышенным уровнем CD4-клеток, может потребоваться дополнительная и целенаправленная поддержка в отношении приверженности

лечению и удержания в сфере оказания медицинской помощи, чтобы обеспечить пожизненную АРТ. Пациентам второй группы, обратившимся за помощью на продвинутых стадиях заболевания, требуется пакет ускоренных мер по лечению и уходу, чтобы начать АРТ, предотвратить смерть и улучшить состояние здоровья. В третью группу входят те пациенты, которые уже получают АРТ, но требуют тщательного наблюдения для обеспечения своевременного принятия мер при необходимости; эти меры могут включать клиническую медицинскую помощь, дополнительную поддержку в отношении приверженности лечению и своевременный переход на режимы АРТ второго ряда в случае неэффективности лечения. И в последнюю группу входят стабильные пациенты, вероятно, представляющие большую часть людей, получающих АРТ, и они могут безопасно уменьшить частоту посещений клиники, получая АРТ на уровне сообщества. Такой подход может уменьшить загруженность медико-санитарных учреждений и позволит больше внимания уделять пациентам с более тяжелыми состояниями, которые требуют своевременной диагностики и лечения оппортунистических инфекций, дополнительной поддержки в отношении приверженности лечению, определения вирусной нагрузки и возможных изменений режима лечения, определение лекарственной устойчивости ВИЧ или другой специализированной медицинской помощи (8). Получение помощи ближе к дому для пациентов и членов их семей также может снизить прямые и косвенные затраты, связанные с транспортом и долгим временем ожидания в медицинском учреждении. Принимая во внимание то, что эти четыре группы имеют различные потребности, пациенты могут перемещаться между группами на протяжении их жизни и лечения.

Таблица 6.1. Многообразие потребностей в отношении медицинской помощи у людей, живущих с ВИЧ

| Люди, живущие с ВИЧ | Элементы комплексной медицинской помощи |
|--|--|
| Пациенты в удовлетворительном состоянии | Поддержка соблюдения режима лечения и удержания в системе оказания медицинской помощи |
| Пациенты с продвинутой стадией заболевания | Комплекс клинических мер по снижению смертности и тяжести течения заболевания |
| Стабильные пациенты | Снижение частоты посещений клиники и модели проведения АРТ на уровне сообщества |
| Нестабильные пациенты | Поддержка в отношении приверженности лечению, определение вирусной нагрузки, переход ко второму или третьему ряду АРТ при наличии показаний, мониторинг лекарственно-устойчивой ВИЧ-инфекции (ЛУ-ВИЧ). |

Элементы комплексной медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ (таблица 6.1), представляют собой пакет минимальных мер и могут быть расширены в соответствии с эпидемическими и клиническими условиями и системой здравоохранения. Эти комплексные меры дополнительно подтверждаются стандартами дифференцированной медицинской помощи, которые предполагают предоставление медицинской помощи в учреждениях тем, кто нуждается в соответствующих клинических услугах, и менее частые посещения клиники стабильными пациентами. Дифференциация потребностей в медицинской помощи тех, кто плохо себя чувствует - либо потому, что они поздно обратились за помощью, либо из-за неэффективности лечения - и тех, кто стабилен на фоне АРТ, и определить, где и как должна быть предоставлена соответствующая помощь, является ключом к эффективности и максимальному улучшению результатов лечения. Ряд национальных программ по борьбе с ВИЧ уже приняли дифференцированные подходы к оказанию медицинской помощи, поскольку они расширили масштабы назначения АРТ.

Стандарты дифференцированной медицинской помощи (рис. 6.1) характеризуются четырьмя компонентами ее предоставления: (1) виды предоставляемой помощи; (2) место оказания помощи; (3) лица, оказывающие помощь; и (4) частота предоставления помощи. Комбинации этих компонентов в рамках стандартов оказания медицинской помощи будут различными в зависимости от стран и населения, но общей задачей должно быть улучшение приемлемости и результатов лечения (5).

Двум основным группам людей необходим особый подход, подразумевающий разные требования к ресурсам - люди, которые поздно обращаются за медицинской помощью и люди, которые являются

Рис 6.1. Ключевые факторы дифференцированного подхода к оказанию медицинской помощи при ВИЧ-инфекции (5)



стабильными на фоне проводимой АРТ. Для поддержания дифференцированных подходов по оказанию медицинской помощи этим двум группам было достигнуто следующее соглашение ВОЗ по определениям и соответствующему пакету медицинской помощи в ходе опроса экспертов по дельфийскому методу.¹

Пациенты с продвинутой стадией заболевания определяются как те, кто в момент обращения за помощью имел уровень CD4 клеток ниже 200 клеток/мм³ или стадию заболевания 3 и 4 по классификации ВОЗ. Пакет медицинской помощи для таких пациентов должен включать следующее:

- незамедлительное начало АРТ (если исключен риск развития воспалительного синдрома иммунного восстановления [IRIS]²);
- систематический скрининг на криптококковый антиген;
- скрининг и лечение туберкулеза (ТБ) или проведение профилактической терапии изониазидом (ПТИ) при наличии показаний³;
- скрининг на токсоплазмоз и профилактика ко-тримоксазолом (СТХ);
- тщательное последующее наблюдение.

Стабильные пациенты определяются как те, которые получали АРТ в течение не менее одного года и не имеют ни нежелательных лекарственных реакций, которые требуют регулярного наблюдения, ни текущей болезни или беременности, не кормят грудью и хорошо осознают необходимость приверженности лечению на протяжении всей жизни, а также имеют доказательства успешности лечения (т.е. показатель вирусной нагрузки при двух последовательных измерениях ниже 1000 копий/мл). При отсутствии мониторинга вирусной нагрузки в качестве показателя успешного лечения может использоваться рост количества CD4-клеток или уровень CD4 выше 200 клеток/мм³, объективная оценка приверженности лечению. Пакет

¹ Дельфийский метод предназначен для формирования единого мнения. Он запрашивает мнения от групп экспертов в повторяющихся сериях вопросов. После каждого этапа ответы обобщаются и перераспределяются для обсуждения на следующем этапе. Консенсус достигается в процессе постепенного сближения мнений, включающего определение общих тенденций и проверку крайних точек зрения.

² Воспалительный синдром иммунного восстановления (IRIS): IRIS представляет собой спектр клинических признаков и симптомов, которые, как полагают, связаны с иммунным восстановлением, обусловленным ответом на АРТ. Он отмечается у 10–30% пациентов, начинающих АРТ, как правило, в первые 4–8 недель после начала лечения.

³ Это рекомендуется для всех людей, живущих с ВИЧ, но должно быть приоритетными для пациентов с прогрессирующим заболеванием.

медицинской помощи для стабильных пациентов должен включать следующее:

- менее частые (каждые 3-6 месяцев) посещения клиники;
- менее частое (каждые 3-6 месяцев) получение лекарственных препаратов;
- медицинская помощь на уровне сообщества; и
- прекращение мониторинга уровня CD4-клеток, если возможно определение вирусной нагрузки.

В то время как для стабильных пациентов рекомендуются менее частые посещения клиники, быстро растущие дети (0-5 лет) и подростки должны будут наблюдаться чаще для изменения дозирования лечения/ измерения веса и помощи в соблюдении режима лечения.

6.3 Модели предоставления АРВ-препаратов на уровне сообщества

Чтобы создать условия для растущего числа стабильных пациентов, получающих АРТ, и улучшить показатели удержания пациентов в системе оказания помощи, а также показатели состояния здоровья, были разработаны инновационные модели предоставления АРВ-препаратов на уровне сообщества. ВОЗ сообщила об их растущей важности в 2014 году (9), и они приведены в таблице 6.2. Несколько организаций-исполнителей, в частности, «Врачи без границ» (MSF) совместно с министерствами здравоохранения, были первыми в разработке этих моделей. Результаты сообщались по четырем странам Африки к югу от Сахары, а воздействие оценивалось на основе обычных данных программы (10). Исследуемые модели включают

Таблица 6.2. Обзор альтернативных стратегий предоставления долгосрочной АРТ на уровне сообщества (10)

| Основная цель | Интервал между посещениями быстро отслеживаемое повторное получение АРВ-препаратов | При обращении за помощью | | Точки распределения АРТ в местном сообществе | Группы АРТ в местном сообществе |
|--|--|--------------------------|----------------------------|--|---------------------------------|
| | | Клубы на базе ЛПУ | Клубы на уровне сообщества | | |
| Перспективы для пациента | | | | | |
| Сокращение расходов (время и транспорт) | Да | Да | Да | Да | Да |
| Больше взаимной поддержки | Нет | Да | Да | Да | Да |
| Более активное участие местного сообщества | Нет | Возможно | Возможно | Возможно | Да |
| Перспективы для системы здравоохранения | | | | | |
| Снижение трудовой нагрузки | | | | | |
| Медсестра | Да | Да | Да | Да | Да |
| Фармацевт | Да | Да | Нет | Да | Да |
| Консультант/ медицинский работник/ лицо, оказывающее поддержку | Н/П | Нет | Нет | Нет | Нет |
| Поддержание и улучшение медицинской помощи | | | | | |
| Удержание пациента в сфере оказания медицинской помощи | Да | Да | Да | Да | Да |
| Повышение самоорганизации пациентов | Да | Да | Да | Да | Да |

интервал назначения клинических визитов и визитов для повторного получения лекарств в Малави, группы пополнения АРВ-препаратов под руководством наставника в Южной Африке, региональные точки распространения АРТ в Демократической Республике Конго и региональные группы АРТ под руководством пациентов в Мозамбике. Обнаружено, что все эти подходы уменьшают нагрузку на пациентов (сокращение времени и стоимости поездок в клинику и меньшие потери доходов) и систему здравоохранения (снижается посещаемость клиники), сохраняя при этом высокий показатель удержания пациентов в системе оказания помощи (более чем 90% пациентов остаются в системе через несколько временных точек). Успех моделей предоставления АРТ на уровне сообщества зависит от достаточной и надежной поддержки и ресурсов, в том числе гибкой и надежной системы поставки лекарственных средств, доступа к качественному клиническому управлению, надежной системы мониторинга, с помощью которой можно следить за посещением клиники пациентами, и имеющих поддержку на национальном уровне кадров непрофессиональных работников здравоохранения.

6.4 Преемственность между тестированием на ВИЧ и включение в систему лечения и помощи

6.4.1 Вмешательства для обеспечения своевременного вовлечения в систему лечения и помощи

НОВОЕ

Рекомендация

После установления диагноза ВИЧ-инфекции, следует предложить пациенту ряд вспомогательных вмешательств для своевременного вовлечения всех живущих с ВИЧ в систему лечения и помощи (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Перечисленные ниже вмешательства повышают эффективность вовлечения в систему лечения и помощи после установления диагноза ВИЧ-инфекции:

- Последовательные вмешательства, сокращающие время между установлением диагноза и началом лечения, в том числе: 1) интенсификация связей с системой лечения; 2) поддержка при раскрытии ВИЧ-статуса; 3) отслеживание пациентов; 4) подготовка персонала к оказанию многочисленных услуг; и 5) последовательные услуги (среднее качество доказательств);
- поддержка равных (живущих с ВИЧ)^a и ориентирование для обеспечения преемственности между этапами (среднее качество доказательств); и
- улучшение качества за счет мер обеспечения преемственности между этапами (низкое качество доказательств).

^a Поддержка равных включает поддержку со стороны равных консультантов.

Общая информация

Отсев пациентов после установления диагноза ВИЧ-инфекции является серьезной глобальной проблемой, которая приводит к задержке начала АРТ, предотвратимому прогрессированию заболевания и смертности, неблагоприятным исходам лечения, повышению стоимости медицинской помощи и предотвратимой передаче ВИЧ-инфекции. Подсчитано, что в странах Африки к югу от Сахары только 57% (42–70%) людей с диагнозом ВИЧ-инфекции зарегистрированы в службе по оказанию помощи при ВИЧ (11). Ретроспективный когортный анализ в Южной Африке показал, что 25% впервые диагностированных людей не зарегистрированы в службах по оказанию помощи при ВИЧ, а 35% зарегистрированных ни разу не получали АРТ (12,13). Данные, полученные из региональных когорт в семи африканских странах, свидетельствуют о том, что большинство

летальных исходов среди людей с ВИЧ происходит до начала АРТ (14). Подсчитано, что уменьшение потерь пациентов для последующего наблюдения путем раннего начала АРТ снижает смертность на 6-14% (13).

Препятствовать успешному взаимодействию со службами по оказанию помощи могут многие факторы, включая расстояние до центров по оказанию помощи при ВИЧ, транспортные расходы, проблемы раскрытия информации, социальное отторжение и длительное время ожидания в ЛПУ (15). Мужчины и молодые люди, как правило, менее расположены к взаимодействию со службами по оказанию помощи при ВИЧ. По мере того, как реализуются программы по расширению доступа к тестированию на ВИЧ, крайне важно, чтобы было улучшено взаимодействие со службами по оказанию помощи при ВИЧ путем принятия мер, которые помогают людям на начальных этапах в системе оказания непрерывной помощи. Такие меры могут меняться в зависимости от местных условий, в том числе организации предоставления медицинской помощи, географии и целевой популяции.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Систематический анализ выявил 60 исследований, проведенных в 16 странах, в которых оценивалось влияние 63 мероприятий на улучшение взаимодействия пациентов, у которых впервые диагностирована ВИЧ-инфекция, со службами по оказанию помощи при ВИЧ (16). Большинство исследований были наблюдательными, целевой популяцией являлись взрослые пациенты и беременные женщины с ВИЧ, живущие в Африке (80%). Были определены три основных направления действий: (1) упорядоченные мероприятия; (2) меры по взаимной поддержке и ориентированности; и (3) методы повышения качества. Почти все рассмотренные исследования были проведены в контексте критериев пригодности к АРТ, разработанных ВОЗ в 2013 г., которые по определению характеризовались более длительным получением медицинской помощи, предшествующей АРТ. Назначение АРТ всем людям, живущим с ВИЧ, позволит значительно сократить промежуток времени между установлением диагноза ВИЧ-инфекции и началом АРТ; поэтому многие из мероприятий, описанных ниже, возможно, потребуются переориентировать на ускорение начала АРТ, а также удержания пациентов в системе диспансерного наблюдения.

Последовательные вмешательства

Комплекс по предоставлению услуг для упорядочения оказания помощи оценивались в четырех исследованиях; два из них были рандомизированными контролируемые исследованиями и два - наблюдательными исследования с дизайном «до-и-после». В целом, были получены среднее качество доказательств, касающиеся повышения показателей начала АРТ и удержании в системе диспансерного наблюдения среди лиц, отвечающих критериям назначения АРТ.

Разноплановые мероприятия по сокращению времени между установлением диагноза, включением в систему оказания помощи при ВИЧ и началом АРТ включали (1) улучшенное взаимодействие с лечением пациента, (2) поддержку при раскрытии информации о диагнозе ВИЧ-инфекции, (3) отслеживание пациентов, не вовлеченных в систему (4) обучение персонала оказанию множества услуг и (5) упорядоченное оказание помощи в целях ускорения начала АРТ. Было показано, что это способствует более быстрому началу АРТ (16). Подобные перспективные подходы следует рассматривать как часть стандартной медицинской помощи в целях оптимизации предоставления АРТ. Однако, поскольку эти исследования оценивали систему, состоящую из нескольких мероприятий, отмеченные улучшения не могут быть однозначно отнесены к какому-либо конкретному действию, а, скорее, к разноплановым мероприятиям в целом. Из-за высокой изменчивости понятий социальной справедливости и практической осуществимости использования стимулов к улучшению взаимодействия между службами эта мера не была включена в рекомендации; тем не менее, следует отметить, что разноплановые, последовательные услуги по оказанию помощи могут использовать эти стимулы для улучшения преемственности между обращением за помощью и началом АРТ в отдельных популяциях.

Поддержка равных и ориентирование

Систематический обзор выявил семь когортных исследований, демонстрирующих, что меры по взаимной поддержке равными и навигации повышали эффективность вовлечения в систему лечения и помощи (16). Конкретные мероприятия, которые были оценены, включали посещения на дому,

взаимную поддержку, в том числе для лучшей ориентированности в системе здравоохранения, а также расширенные консультации. Доказательства действенности мер по взаимной поддержке и ориентирования для улучшения взаимодействия со службами оказания медицинской помощи были в целом среднего качества в связи с наблюдательным характером исследований. В рассмотренных исследованиях лица, оказывающие взаимную поддержку, помогали пациентам, направляя их из региональных центров, проводящих тестирование на ВИЧ, в медицинские учреждения, которые обеспечивают оказание медицинской помощи при ВИЧ-инфекции. Ни в одном исследовании не было выявлено какого-либо значимого неблагоприятного воздействия этих мероприятий.

Консультативные меры были определены в восьми включенных исследованиях (семи когортных исследованиях и одним отдельным рандомизированным контролируемым исследованием). Конкретные мероприятия включали консультирование один на один после установление диагноза, групповое консультирование и консультирование обученными членами местного сообщества. Все мероприятия продемонстрировали значительное увеличение числа обратившихся за помощью в клинику, однако ни одно не продемонстрировало какого-либо увеличения показателей начала АРТ.

Повышение качества

Пять исследований по изучению мероприятий, направленных на повышение качества (ПК) (одно кластерное рандомизированное контролируемое исследование и четыре когортных исследования), продемонстрировали значимое преимущество наличия взаимодействия служб по оказанию помощи. Четыре из этих исследований, показавшие лучшие результаты, были реализованы в рамках программ по предотвращению передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (16). Все инициативы по ПК, применяемые в мероприятиях, направлены на использование данных ЛПУ и разрешают вопросы, связанные со специфическими для региона препятствиями к взаимодействию между службами оказания помощи. Общий показатель качества был низким из-за риска системной ошибки в отдельных исследованиях. Мероприятия включали обучающие информационные тренинги для медицинских работников, изменения правил и протокола, а также улучшение сбора данных.

Другие методы

Систематический обзор также выявил доказательства очень низкого качества, демонстрирующие эффект интеграции услуг в учреждениях, оказывающих помощь при ВИЧ-инфекции - предоставление АРТ в противотуберкулезных учреждениях и службах охраны здоровья матери и ребенка - сокращение промежутка времени между установлением диагноза и началом АРТ. Эти данные согласуются с существующими рекомендациями ВОЗ (см. раздел 6.10 «Интеграция и взаимодействие служб»). Определение уровня CD4-клеток по месту оказания медицинской помощи также может быть использовано для выявления тех пациентов, кому в первую очередь необходимо срочное обращение в службу по оказанию медицинской помощи и начало АРТ (см. раздел 6.4.2 «Определение уровня CD4-клеток по месту оказания медицинской помощи»).

В опубликованных ВОЗ Сводных руководствах по услугам тестирования на ВИЧ также определены эффективные методы для улучшения взаимодействия со службами по оказанию медицинской помощи, разработанные путем анализа опубликованных материалов исследований и опыта реализованных программ (17). Это чрезвычайно полезные методы, согласующиеся с перечисленными выше новыми рекомендациями по улучшению взаимодействия со службами по оказанию медицинской помощи, и полученные с точки зрения тестирования. ВОЗ рекомендует всем службам, проводящим тестирование на ВИЧ, соблюдать следующие пять правил: согласие, конфиденциальность, консультирование, точные результаты тестирования и взаимодействие (взаимодействие со службами по профилактике, лечению и уходу) (см. раздел 2.1 «Клиническое руководство: Установление диагноза ВИЧ-инфекции - Введение»). Взятые вместе, новые рекомендации и нормы надлежащей практики обозначают комплекс мероприятий, уже доказавших свою пользу в улучшении взаимодействия служб по тестированию на ВИЧ со службами, оказывающими медицинскую помощь и назначающими АРТ.

Затраты и экономическая эффективность

Стоимость проведения конкретных мероприятий может варьировать в зависимости от их

Надлежащая практика взаимодействия со службами тестирования на ВИЧ (17)

- Полноценное тестирование на ВИЧ по месту оказания помощи, включающее в себя предложение обследования и начала АРТ на дому.
- Интеграция служб, при которой тестирование на ВИЧ, профилактика, лечение и уход, скрининг на ТБ и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) и другие соответствующие услуги предоставляются в совокупности в отдельном ЛПУ или центре.
- Предоставление услуги по определению уровня CD4-клеток на месте или немедленно с результатами в тот же день.
- Предоставление помощи в решении транспортной проблемы, например, предоставление проездных билетов, если ЛПУ, проводящее АРТ, расположено далеко от места тестирования на ВИЧ.
- Децентрализация предоставления АРТ и распределение АРТ на местном уровне.
- Поддержка и привлечение обученных непрофессиональных медработников, которые оказывают взаимную поддержку и помогают ориентироваться в системе оказания помощи, пациентов-экспертов и тех, кто ведет просветительскую работу среди местного населения, для оказания помощи, а также выявления и охвата людей, потерянных для последующего наблюдения.
- Усиленное консультирование медицинскими работниками на местном уровне после установления диагноза ВИЧ-инфекции.
- Использование коммуникационных технологий, таких как мобильные телефоны и текстовые сообщения, которые могут помочь с раскрытием информации о ВИЧ-инфицировании, соблюдением режима лечения и удержанием в системе оказания медицинской помощи, особенно в отношении подростков и молодежи.
- Предоставляемая «модель сильных сторон», при которой подчеркивается право людей на самоопределение и их сильные стороны, осуществляется при участии клиента и фокусируется на будущих результатах, помогает клиентам в постановке и достижении целей, устанавливает хорошие рабочие взаимоотношения между клиентом, медицинским работником и другими источниками поддержки в местном сообществе и предоставляет услуги за пределами офиса.
- Более активное тестирование партнеров на ВИЧ может увеличить объемы тестирования и взаимодействия со службами по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции, так же как и принятие мер, которые поощряют участие мужчин в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР).
- В некоторых ситуациях, с разрешения пациента, возможно уведомление партнера медицинским работником; это способствует выявлению большего числа ВИЧ-положительных людей и их раннему направлению на лечение.

компонентов и условий реализации. Ни одно из исследований, выявленных с помощью систематического анализа, не сообщало об оценках прямых затрат или экономической эффективности мероприятий. Эффективное взаимодействие со службами по оказанию помощи при ВИЧ после установления диагноза ВИЧ-инфекции потенциально повышает эффективность программы, помогает раньше начать АРТ и снижает потери пациентов для последующего наблюдения до начала лечения, что приводит к потенциальной экономии затрат в системе оказания непрерывной помощи.

Социальная справедливость и приемлемость

С помощью качественного синтеза доказательств было определено 25 исследований мероприятий, направленных на поддержку взаимодействия со службами оказания медицинской помощи (18). Основные области конвергенции включали консультирование и поддержку мероприятий, которые

подчеркивают важность позитивного взаимодействия с медицинскими работниками и специалистами (высокая достоверность), семьей и лицами, оказывающими взаимную поддержку (средняя достоверность). Все меры по предоставлению услуг, процессу реализации мероприятий и их обсуждению (высокая достоверность), а также перераспределению обязанностей (высокая достоверность) были приемлемы в целях улучшения взаимодействия между службами. Программам по борьбе с ВИЧ необходимо устранить препятствия к установлению взаимодействия со службами по оказанию помощи при ВИЧ и началом АРТ. Это особенно важно для тех групп населения, которые сталкиваются с многочисленными проблемами, как структурными, так и индивидуальными, препятствующими их доступу к службам по борьбе с ВИЧ.

Демографические факторы

Дети

Взаимодействие со службами по оказанию помощи при ВИЧ и показатели удержания в программе лечения всегда были очень низкими среди детей, особенно у протестированных с помощью ранней младенческой диагностики (РМД) в рамках программ по ППМР ВИЧ. Систематический обзор (16) выявил два исследования, в которых оценивались мероприятия, проведенные во время РМД (одно индивидуально рандомизированное контролируемое исследование и одно когортное исследование); оба они продемонстрировали значительное повышение показателя начала АРТ при использовании коммуникационных технологий (автоматизированные текстовые сообщения для медицинских работников и матерей и быстрое предоставление результатов с помощью службы коротких сообщений (SMS/GSM/GPRS) (см. раздел 6.4.3 «Связи с лабораториями»). Эту рекомендацию и нормы надлежащей практики следует считать актуальными для данной популяции, учитывая отсутствие вреда и потенциальную пользу. Кроме того, для улучшения взаимосвязи между службами следует использовать РМД по месту оказания помощи (см. раздел 2.5.3 «Методы диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев и детей по месту оказания помощи»), а также семейно-ориентированные модели предоставления услуг здравоохранения.

Подростки

Связанные с развитием изменения в подростковом возрасте могут способствовать тому, что не все подростки имеют возможность смириться с диагнозом ВИЧ. Подростки могут быть также недостаточно осведомлены о своих собственных потребностях в области сохранения здоровья и о доступности услуг, в дополнение к ограниченному жизненному опыту и неуверенному ориентированию в системе медицинского обслуживания. Требования в отношении согласия также могут ограничивать доступ к лечению и уходу. Систематический обзор (16) выявил одно рандомизированное контролируемое исследование, показавшее, что группы взаимной поддержки значительно улучшают взаимодействие со службами по оказанию помощи при ВИЧ в этой возрастной группе. Для данной популяции следует рассматривать и другие механизмы взаимодействия со службами по оказанию помощи при ВИЧ, включая информационно-разъяснительную работу с пациентами-подростками. Эти механизмы также включают меры взаимной поддержки, услуги, оказываемые на уровне сообщества, группы поддержки и использование технологий мобильной связи, социальных сетей и телефонных служб поддержки. Все механизмы взаимодействия должны запускаться в момент тестирования молодых людей на ВИЧ.

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходима оценка пакетов стратегий, направленных на улучшение взаимодействия со службами по оказанию помощи, чтобы сформировать более сильную доказательную базу, в том числе пакетов, разработанных на этапе начала проведения АРТ у всех людей, живущих с ВИЧ, независимо от уровня CD4-клеток. Дальнейшие исследования должны детализировать эффекты этих стратегий по полу, ключевым группам населения и возрасту. Для информированного принятия решений на национальном уровне необходимы исследования затрат и анализы экономической эффективности.

6.4.2 Определение уровня CD4-клеток по месту оказания помощи

НОВОЕ

Рекомендация

Анализ количества клеток CD4-клеток по месту оказания помощи позволяет выявить пациентов, нуждающихся в первоочередном включении в систему лечения и начале АРТ (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Общая информация

ВОЗ и национальные руководства рекомендовали все более раннее начало АРТ при более высоких уровнях CD4, и во всех регионах АРТ начинали при все повышающихся уровнях CD4 (19,20). Тем не менее, следует признать, что незамедлительное осуществление рекомендации по началу АРТ повсеместно у всех людей, живущих с ВИЧ, независимо от числа CD4, не представляется возможным. Кроме того, во всех регионах многие люди начинают АРТ слишком поздно, в странах Африки к югу от Сахары медиана уровня CD4 в начале АРТ по-прежнему ниже 200 клеток/мм³ (21). Это отчасти объясняется поздней диагностикой ВИЧ и задержке в направлении людей на лечение после установления положительного диагноза. После направления на лечения длительные сроки получения результатов лабораторных исследований способствовали задержке начала АРТ и потере пациента для последующего наблюдения (1,17,22). Поэтому, несмотря на то, что с течением времени потребность определения уровня CD4 может снизиться, тестирование на CD4 по месту оказания медицинской помощи остается потенциально важным подходом к расширению доступа к клиническому мониторингу и сокращению интервала времени между постановкой диагноза и началом терапии. Во многих странах Африки к югу от Сахары реализовано тестирование на CD4 по месту оказания медицинской помощи, и несколько отчетов свидетельствуют о том, что это может снизить потери пациентов для последующего наблюдения и сократить время до начала АРТ (22).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Систематический обзор выявил 30 исследований, в основном проведенных в Африке, в которых оценивалось влияние определения уровня CD4-клеток по месту оказания медицинской помощи на время обработки результатов, потери для последующего наблюдения, время начала АРТ и сроки по сравнению с обычным тестированием на количество CD4-клеток в лаборатории (23). Обзор выявил значительное сокращение времени обработки результатов, возвращаемых поставщику услуг, который использует тестирование количества CD4 по месту оказания медицинской помощи (медиана 0,1 дня), по сравнению с обычным лабораторным тестированием количества CD4 (11 дней). Промежуток времени между установлением диагноза ВИЧ и началом АРТ был также короче (9 дней по сравнению с 32 днями) (23). Результаты исследований были неоднородны, с различной степенью риска системной ошибки. В целом, низкое качество доказательств свидетельствуют, что тестирование CD4 по месту оказания медицинской помощи оказывает положительное влияние на каждый этап медицинской помощи от тестирования до начала АРТ.

Исследования экономической эффективности в странах с низким уровнем доходов показали, что тестирование CD4 по месту оказания медицинской помощи является экономически эффективным, даже в тех местах, где требуется начальные инвестиции в оборудование для пункта оказания медицинской помощи, так как это компенсируется за счет пользы для здоровья в отношении снижения заболеваемости и смертности (24,25). Многие страны апробировали или реализовали на должном уровне стратегии тестирования CD4 по месту оказания медицинской помощи, в том числе посредством перераспределения обязанностей среди медицинских работников. В ряде исследований также сообщалось, что обученный и

работающий под контролем персонал, не имеющий специального образования, в том числе непрофессиональные медработники, может выполнить взятие крови из пальца и провести диагностические тесты в пункте оказания медицинской помощи (19), в том числе тестирование на CD4 (26), и это может облегчить определение уровня CD4 по месту оказания медицинской помощи.

Была сформулирована условная рекомендация, учитывая, что применение этого способа будет сильно зависеть от конкретных условий. Был рассмотрен вопрос о прогнозируемом сокращении со временем потребности в тестировании на CD4 по мере того, как рекомендация о начале АРТ независимо от уровня CD4 будет реализована в полном объеме.

Социальная справедливость и приемлемость

Считается, что осуществление тестирования CD4 по месту оказания медицинской помощи способствует соблюдению принципа социальной справедливости, так как будет проводиться ближе к месту проживания пациента и обеспечит доступ к АРТ в сельской местности. Определение уровня CD4 по месту оказания медицинской помощи приемлемо для людей, живущих с ВИЧ, и предпочтительнее, чем тестирование на базе лабораторий (27,28). Подобным же образом эта мера является приемлемой и для медицинских работников из-за простоты использования и несложной интерпретации результатов (28).

Вопросы реализации рекомендаций

Предполагается, что во многих странах будет принят поэтапный подход к реализации принципа начала АРТ при любом уровне CD4, рекомендованного в этих руководствах. Тем не менее, программы по борьбе с ВИЧ должны по-прежнему предусматривать возможность определения уровня CD4 на исходном уровне и в случае неэффективности лечения, поскольку этот показатель остается одним из лучших прогностических факторов прогрессирования заболевания и риска смертности (29).

Надлежащее размещение оборудования по месту оказания медицинской помощи является ключевым фактором, исходя из таких соображений, как объем, расстояние, потери для последующего наблюдения и затраты. Особое внимание должно быть уделено потребностям в людских ресурсах и обеспечению качества. Коммуникационные функции оборудования для тестирования CD4 по месту оказания помощи имеют решающее значение для проверок обеспечения качества, управления поставками, а также мониторинга и оценки программы в целом. Программы выполнения тестов по месту оказания помощи должны быть интегрированы в существующую систему лабораторных и клинических программ для обеспечения координации действий и укрепления взаимодействия со службами по лечению и уходу.

Основные пробелы в научных исследованиях

Учитывая меняющееся значение определения уровня CD4 для начала лечения и мониторинга, рекомендуемых в этом руководстве, будут иметь важное значение модели того, как лучше использовать существующее оборудование для определения уровня CD4, в том числе при тестировании по месту оказания медицинской помощи.

6.4.3 Связи с лабораториями

НОВОЕ

Рекомендация

Для скорейшего принятия мер по результатам ранней диагностики у младенцев и другим важнейшим лабораторным результатам можно передавать результаты анализов в электронном виде (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Децентрализация служб оказания помощи при ВИЧ до первичного звена позволяет расширить доступ к лечению и улучшить его результаты. Одной из задач оказания медицинской помощи в периферийных ЛПУ было обеспечение быстрой и надежной обработки результатов лабораторных исследований. Система транспортировки образцов может привести к задержкам или потере результатов, что, в свою очередь, может отсрочить принятие клинических решений. В то время как эта проблема может быть частично решена за счет использования соответствующего оборудования по месту оказания медицинской помощи, тех в ситуациях, когда это оборудование отсутствует, необходимы альтернативные методы, чтобы свести к минимуму задержки в обработке важных результатов лабораторных исследований, в частности, для РМД. Раннее выявление ВИЧ-инфицированных младенцев крайне важно для своевременного начала АРТ.

Принтеры SMS/GSM/GPRS могут помочь решить эту проблему, так как у лабораторий появится возможность пересылать сообщения в клинику в режиме реального времени по стандартным телекоммуникационным сетям. В ряде стран имеются хорошо налаженные программы, применяющие принтеры SMS/GSM/GPRS, в том числе в Кении, Мозамбике, Руанде, ЮАР, Замбии и Зимбабве. Несколько других стран находятся на этапе реализации или апробации использования принтеров SMS/GSM/GPRS.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Был проведен систематический обзор, в котором особое внимание уделялось возможностям электронной системы доставки результатов в отношении сокращения сроков обработки результатов ранней младенческой диагностики на ВИЧ (30). Самая высокая смертность среди ВИЧ-положительных младенцев наблюдается в первые три месяца жизни, и ранняя диагностика ВИЧ и незамедлительное начало АРТ могут значительно снизить этот риск (31). Время обработки результатов анализов с помощью традиционных систем на основе бланков может достигать двух месяцев, что приводит к потере для последующего наблюдения матерей и их младенцев и, если лечение откладывается, повышает младенческую смертность.

Обзор выявил 11 ретроспективных когортных исследований, проведенных в Африке. Применение принтеров SMS/GSM/GPRS уменьшало среднее время обработки результатов на 17 дней (с 68 до 51 дня), при этом в нескольких исследованиях сообщалось об обработке результатов менее, чем за 20 дней (30). Данные были классифицированы как низкое качество доказательств из-за отсутствия исследований с рандомизированным дизайном и недостаточной информации о клиническом воздействии. Поскольку существует вероятность, что аналогичная эффективность может быть достигнута и в отношении других результатов лабораторных исследований, электронная система доставки результатов может быть использована для других тестов, таких как определение уровня CD4, определение вирусной нагрузки и прочих не связанных с ВИЧ тестов.

Никаких формальных анализов экономической эффективности не проводилось; тем не менее, затраты на реализацию этой меры, вероятно, будут компенсированы существенной пользой для здоровья, связанной с ранним выявлением ВИЧ-положительных младенцев. Эта предпосылка также считается справедливой и в отношении других важных лабораторных исследований.

Социальная справедливость и приемлемость

Принтеры SMS/GSM/GPRS широко распространены и используются во многих странах для обработки лабораторных результатов. С помощью этой технологии возможно расширить доступ к лабораторным результатам в сельской местности и, соответственно, улучшить соблюдение принципа социальной справедливости. Фокус-группы, организованные с ВИЧ-инфицированными женщинами, родившими в течение последних трех лет, свидетельствуют о том, что любые меры по ускорению выявления ВИЧ-инфицированных детей могут уменьшить беспокойство матерей и поэтому являются в высшей степени приемлемым (32).

Вопросы реализации рекомендаций

Достаточное покрытие сотовой сети, техническое обслуживание, устранение неисправностей и система обеспечения достаточного объема кредитных и расходных материалов для принтеров - все это имеет

ключевое значение для обеспечения полноты охвата и бесперебойного обслуживания. При реализации этой меры следует учитывать необходимость обеспечения безопасности данных и конфиденциальности пациента. Чтобы избежать перерывов в обслуживании должны быть выделены соответствующие ресурсы для надлежащей подготовки медицинских работников и предоставления расходных материалов.

Основные пробелы в научных исследованиях

В дальнейших исследованиях следует оценить клиническое воздействие использования технологий SMS/GSM/GPRS принтеров на скорость начала АРТ у младенцев, потери для последующего наблюдения, смертность и заболеваемость. Было бы полезно оценить практичность и результативность использования принтеров SMS/GSM/GPRS и других технологий по обработке результатов для целого ряда важных лабораторных исследований.

6.5 Удержание пациента в системе лечения и помощи

НОВОЕ

Рекомендации

Программы должны предусмотреть поддержку людей, живущих с ВИЧ, со стороны сообщества для лучшего удержания в системе лечения ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Перечисленные ниже вмешательства на уровне местного сообщества способствуют удержанию пациентов в системе лечения и помощи:

- комплекс вмешательств на уровне сообщества^a (дети: низкое качество доказательств; взрослые: очень низкое качество доказательств);
- клубы повышения приверженности^b (среднее качество доказательств);
- дополнительные мероприятия для лиц с высоким риском (очень низкое качество доказательств);

^a защита интересов пациента, лечение и меры взаимной поддержки, обеспечивающие соблюдение режима лечения и психосоциальную поддержку в местном сообществе.

^b Взаимная поддержка, распространение АРВ-препаратов и обследования, проводимые не-клиницистами или непрофессиональными медработниками.

Общая информация

Плохое удержание пациентов в системе оказания помощи негативно сказывается на программе и результатах лечения пациентов, в том числе на достижении устойчивой вирусной супрессии. Глобальные усилия по увеличению числа людей, получающих АРТ, нуждаются в обеспечении того, чтобы эти люди продолжали получать долгосрочную помощь на протяжении своей жизни. Систематические обзоры показали, что показатель удержания пациентов в системе оказания помощи через 12 месяцев после начала АРТ составлял от 64% до 94% (33,34). Несколько стран сообщают о показателе удержания пациентов ниже 60% после трех лет получения АРТ, с высокими потерями для последующего наблюдения, означающими неизвестные исходы. Удержание пациентов в программах получения АРТ является серьезной проблемой в любых условиях и касающейся всех групп населения, особенно детей и подростков, женщин в послеродовом периоде и мужчин. В потере для последующего наблюдения определенную роль может играть множество факторов, в том числе расстояние до медицинских учреждений, отсутствие транспорта или невозможность покрыть расходы на проезд, социальное отторжение и проблемы, связанные с раскрытием информации о диагнозе, слишком плохое самочувствие и отсутствие понимания необходимости пожизненного лечения.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Систематический обзор (35) выявил шесть исследований (одно рандомизированное контролируемое исследование и пять когортных исследований), изучавших меры, предпринимаемые на уровне местных сообществ, по удержанию пациентов в системе оказания помощи при ВИЧ: комплексные меры на уровне местных сообществ, клубы по соблюдению режима лечения и предоставление дополнительной помощи пациентам, наиболее подверженным риску. Была дана сильная рекомендация, несмотря на общее низкое качество доказательств, принимая во внимание то, что польза значительно перевешивает потенциальный вред, степень приемлемости для людей, живущих с ВИЧ, и программные преимущества, связанные с реализацией мер, которые приводят к положительным результатам в отношении как пациента, так и программы в целом.

Комплекс мер, осуществляемых на уровне местных сообществ

Мероприятия, осуществляемые на уровне местных сообществ, оказывающие положительное влияние на удержание пациентов в программе лечения ВИЧ, включают: поддержку, сосредоточенную на потребностях отдельного человека, консультирование и психосоциальную поддержку со стороны непрофессиональных консультантов, объясняющих необходимость приверженности лечению, или защитников интересов пациента, а также поддержку со стороны семьи и сверстников. Непрофессиональные консультанты или защитники интересов пациентов помогают им путем налаживания взаимодействия между лечебными учреждениями и местными сообществами, предоставления консультаций и поддержки, сосредоточенной на конкретных нуждах пациентов, а также посещений пациентов на дому. Одно когортное исследование (36) с участием детей и подростков в возрасте до 16 лет показало значительное улучшение показателя удержания пациентов в системе оказания помощи через 36 месяцев с общим низким качеством доказательств. Оказание помощи ближе к месту жительства пациентов посредством децентрализации также улучшает показатели удержания пациентов в системе лечения ВИЧ и было рекомендовано ВОЗ в 2013 г. (см. раздел 6.9 «Децентрализация»)(37).

Клубы повышения приверженности

Систематический обзор выявил одно ретроспективное когортное исследование (38), изучающее влияние клубов повышения приверженности, созданных на базе ЛПУ, на показатели потерь для последующего наблюдения или смертности за 40 месяцев, и показавшее значительное их снижение в сравнении со стандартным подходом к оказанию помощи. Обзор не выявил исследований, которые бы изучали влияние клубов повышения приверженности на результаты лечения у детей или подростков.

Дополнительные мероприятия для лиц с высоким риском

Систематический обзор выявил одно когортное исследование, проводившееся в Кении, которое изучало воздействие посещений один или два раза в неделю медсестрами и непрофессиональными медработниками пациентов с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (т.е. число $CD4 < 100$ клеток/мм³) на смертность (39). Стабильные пациенты, получающие АРТ, встречались с непрофессиональным медработником для краткого обследования, получали направление к медсестре при необходимости, в дополнение к мерам по взаимной поддержке и распределению АРТ каждые 2 месяца. Исследование также включало ежегодный осмотр клиницистом в рамках последующего наблюдения. Показатели смертности и долгосрочного последующего наблюдения значительно снизились за 40 месяцев, с общим очень низким качеством доказательств.

Затраты и экономическая эффективность

Затраты на осуществление мероприятий на уровне местных сообществ варьируют в зависимости от условий и определяются тем, налажены ли программы в области здравоохранения в местных сообществах. Как правило, расходы, связанные с обучением и вознаграждением непрофессиональных медработников, намного меньше, чем стоимость медицинской помощи, оказываемой на уровне ЛПУ, и помощи, оказываемой медицинскими работниками. Расходы, связанные с поддержкой местного сообщества, взаимной поддержкой и поддержкой со стороны защитников интересов пациентов, часто относятся к обучению и ориентированию этих кадров и групп поддержки.

Социальная справедливость и приемлемость

С помощью качественного синтеза доказательств (40) выделены основные приемлемые мероприятия, связанные с улучшением показателей удержания пациентов в системе оказания помощи при ВИЧ. К ним относятся оказание поддержки непрофессиональными медработниками (средняя достоверность), особенно, если они также являются ВИЧ-инфицированными; поддержка со стороны семьи и друзей (умеренная степень достоверности); использование мобильного приложения «Здоровье» (mHealth) (средняя достоверность) и налаживание позитивных и непредвзятых отношений с теми, кто осуществляет эти мероприятия (средняя достоверность).

Демографические факторы

Беременные и кормящие женщины

Для беременных женщин, живущих с ВИЧ, переход от служб по дородовой помощи и служб по охране здоровья матерей, новорожденных и детей (MNCH) к службам по оказанию АРТ является потенциальной точкой потери для последующего наблюдения. Систематический обзор (41) выявил 10 исследований (одно кластерное рандомизированное контролируемое исследование, три индивидуальных рандомизированных контролируемых исследования и шесть когортных исследований), в которых оценивались мероприятия по улучшению показателей удержания в системе оказания помощи ВИЧ-инфицированных женщин в послеродовом периоде. Большая часть исследований сообщала об исходах в раннем послеродовом периоде. Доказательства среднего качества подтверждали, что использование телефонных звонков и SMS/GSM/GPRS улучшают показатели удержания пациентов в системе оказания помощи в раннем послеродовом периоде (6-10 недель). Учитывая недостаток данных о долгосрочном влиянии этих мероприятий, на основании этого результата могут быть сделаны только ограниченные выводы. Существует также очень ограниченные данные об экономической эффективности мероприятий по улучшению показателей удержания женщин в послеродовом периоде в системе оказания помощи. Тем не менее, систематический обзор свидетельствует о положительном влиянии различных мероприятий, осуществленных с помощью мобильного приложения «Здоровье». Принимая во внимание низкую стоимость таких технологий, как SMS или телефон, можно сделать вывод, что это, вероятно, будет экономически эффективной мерой.

Обзор опыта национальных программ по предоставлению АРТ службами дородовой помощи показывает целый ряд методов в отношении женщин, переходящих от служб по охране здоровья матерей, новорожденных и детей в клиники, оказывающие помощь при ВИЧ. Этот переходный период часто является критической точкой, в которой значительное число женщин и их детей прекращают лечение. Несколько стран осуществляют мероприятия, доказавшие приносимую ими пользу, в числе которых организация координационных центров районного уровня, активное отслеживание пациентов и компенсация транспортных расходов. Многие программы реализуют мероприятия на уровне местных сообществ: меры по взаимной поддержке, такие как программы материнской взаимоподдержки «мать-матери», и группы поддержки сверстников для беременных женщин с ВИЧ подросткового возраста. Организованные консультации и телефонные напоминания также могут оказать поддержку во время переходного периода.

Дети

Лица, осуществляющие уход за детьми, несут ответственность за понимание важности удержания находящихся на их попечении детей в системе оказания помощи, особенно детей младшего возраста. Раскрытие информации о диагнозе ВИЧ в отношении детей обычно происходит достаточно поздно, поэтому бывает сложно обсудить с ними важность последующего наблюдения. ВОЗ рекомендует раскрывать детям информацию о диагнозе ВИЧ с учетом их возраста (43). Методы решения этой проблемы включают:

- помощь лицам, осуществляющим уход, в выполнении регулярных визитов в рамках последующего наблюдения; и

- убеждение лиц, осуществляющих уход за ребенком, в важности процесса раскрытия ребенку информации о диагнозе ВИЧ; этот процесс может начаться рано с помощью соответствующих возрасту сообщений и средств.

Подростки

Частые визиты в клинику, время, затраченное на ожидание обслуживания и необходимость пропускать занятия в школе не способствуют активному обращению подростков за медицинской помощью. Негативное отношение медицинских работников, проблемы, касающиеся личной жизни и конфиденциальности, и ограниченные возможности обсудить свои проблемы также препятствуют удержанию молодых людей в системе оказания помощи при ВИЧ-инфекции. Расстояние до лечебных учреждений и расходы из собственных средств также могут препятствовать их обращению за медицинской помощью. Должны быть рассмотрены модели предоставления медицинской помощи за пределами ЛПУ, которые способствуют обращению подростков за помощью, например, меры взаимной поддержки и оказание помощи на уровне местных сообществ. Поддержка со стороны сверстников очень высоко ценится молодыми людьми. Для улучшения качества оказания помощи необходимо, чтобы службы и работники здравоохранения были более доброжелательны к подросткам (см. раздел 6.11 «Предоставление медицинской помощи подросткам с ВИЧ»).

Следует рассмотреть:

- оказание медицинской помощи подросткам в определенное время или в отдельных помещениях, с гибкой системой записи на прием, учитывающей пребывание в школе;
- комплексное обслуживание, которое касается разнообразных потребностей, включая психосоциальную поддержку и охрану сексуального и репродуктивного здоровья (СРЗ); и
- тщательный мониторинг получения подростками медицинской помощи, быстрое и активное последующее наблюдение и реализация стратегий возобновления медицинской помощи.

Мужчины

Систематический обзор (44) выявил 69 исследований, которые показали, что, после коррекции исходных характеристик, мужчины на 37% больше подвержены риску летальных исходов на фоне АРТ, чем женщины. Это частично объясняется тем фактом, что у мужчин, как правило, установление диагноза ВИЧ происходит позже и, соответственно, позже начинается АРТ. В нескольких случаях инициативы по улучшению показателей обращения мужчин за медицинской помощью были сосредоточены на привлечении их в программы по ППМР. Инновационные модели предоставления медицинской помощи имеют важное значение для улучшения показателей доступа мужчин к медицинской помощи при ВИЧ-инфекции и началу АРТ. Программы должны регулярно осуществлять разбивку данных по полу, с тем, чтобы лучше контролировать доступ к лечению и его результаты как у мужчин, так и у женщин.

Вопросы реализации рекомендаций

Не существует единой модели организации поддержки на уровне местного сообщества или взаимной поддержки, которая работала бы в любых условиях, поэтому программам необходимо адаптировать подобные меры к местным условиям. Некоторые пациенты могут отказаться от получения помощи в местном сообществе из-за опасений, связанных с социальным отторжением и дискриминацией. Мероприятия, осуществляемые на уровне местного сообщества, требуют организации взаимодействия с лечебными учреждениями для передачи и направления пациентов, когда необходимо, а также стратегического планирования и выделения ресурсов для обеспечения длительного функционирования. Во многих странах программы, осуществляемые на уровне местных сообществ, должны быть интегрированы в национальные планы организации оказания медицинской помощи.

Основные пробелы в научных исследованиях

Изучение процесса реализации и оценка различных моделей поддержки на уровне местных сообществ в различных условиях необходимы для дальнейшего составления руководящих программ.

Инновационные подходы и эффективные стратегии необходимы для поддержки перехода между различными службами по оказанию медицинской помощи для мужчин, женщин после родов, подростков и детей. Национальную политику будут определять дополнительные данные о стоимости осуществления мероприятий на уровне местных сообществ в различных условиях.

6.6 Приверженность лечению

НОВОЕ

Рекомендации

Лицам, получающим АРТ, следует предоставлять вмешательства по поддержанию приверженности (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Перечисленные ниже вмешательства способствуют приверженности лечению и вирусологической супрессии:

- консультирование равными консультантами (среднее качество доказательств);
- текстовые сообщения, присылаемые на мобильный телефон (среднее качество доказательств), напоминающие устройства (среднее качество доказательств);
- когнитивно-поведенческая терапия (среднее качество доказательств);
- тренинг поведенческих навыков/тренинг приверженности лечению (среднее качество доказательств);
- behavioural skills training and medication adherence training (moderate-quality evidence)
- комбинации фиксированных доз и схемы приема препаратов один раз в день (среднее качество доказательств).^a

^a Подробная информация представлена в Разделе 4.4.2 «Комбинированные лекарственные препараты с фиксированными дозами и режимом приема один раз в день».

Общая информация

Соблюдение режима АРТ – это важнейший фактор подавления вирусной нагрузки, риска передачи ВИЧ, прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода (45–47). Неудовлетворительное соблюдение режима лечения является одной из основных проблем во всем мире, и оно вызвано целым рядом личностных и программных причин. Личностные факторы могут включать следующие: пропуск приема лекарств из-за забывчивости; нахождение вне дома; изменение привычного распорядка дня; депрессия или другое заболевание; употребление психоактивных веществ или алкоголя. Соблюдение режима АРТ также может быть затруднено при отсутствии поддержки у людей, живущих с ВИЧ, и при проявлениях социального отторжения и дискриминации, связанных с ВИЧ. Лекарственные факторы могут включать нежелательные явления и сложные режимы лечения, например, у детей. Факторы, связанные с системой здравоохранения, включают удаленность соответствующих служб здравоохранения; длительное время ожидания, чтобы получить медицинскую помощь и очередную порцию лекарств; получение лекарств только на один месяц; дефицит лекарственных препаратов в аптеке; прямые и косвенные расходы, связанные с лечением (48,49).

Конкретные группы населения сталкиваются с дополнительными трудностями приверженности лечению, и это следует учитывать при реализации рекомендованных мер.

Беременные женщины и женщины в послеродовом периоде

Беременность и послеродовой период связаны со значительными биологическими, социальными и экономическими проблемами, которые могут повлиять на соблюдение режима лечения. Подсчитано, что

около четверти беременных женщин недостаточно соблюдают режим лечения, и этот показатель еще выше в послеродовом периоде (50). На соблюдение режима лечения могут оказывать негативное влияние связанные с беременностью состояния, такие как тошнота и рвота. Другие личностные факторы включают недостаточное понимание сути ВИЧ, АРТ и ППМР, отсутствие поддержки со стороны партнера и боязнь социального отторжения и дискриминации. Препятствия, связанные с услугами здравоохранения, включают некачественную клиническую практику, пробелы в знаниях и опыте медработников, плохой доступ к услугам здравоохранения и отношение медицинских работников (51,52).

Подростки

Подсчитано, что во всем мире более трети (38%) подростков неудовлетворительно соблюдают режим АРТ, со значимой региональной вариабельностью (53). В дополнение к обычным трудностям, связанным с соблюдением режима лечения, подростки сталкиваются со специфическими проблемами, включая психосоциальные, такие как давление со стороны сверстников, воспринимаемая необходимость подчиняться ему и нестабильный распорядок дня (54,55). Подростки часто лишены возможности принимать решения и имеют ограниченные возможности, чтобы обсудить свои проблемы, также существуют ограничения в доступе к рассчитанной на подростков информации о лечении и консультациях по соблюдению режима АРТ. Дополнительные трудности для подростков, переходящих от служб педиатрической помощи к службам медицинской помощи подросткам, могут включать следующие: повышение ответственности за собственное лечение; проблемы, связанные с оглаской среди сверстников или партнеров, трудности с ориентированием в системе здравоохранения; отсутствие взаимосвязи между службами помощи для взрослых и детей и недостаточная квалификация медицинских работников (56).

Младенцы и дети младшего возраста

Для успешного лечения ребенка требуется поддержка и участие ответственного лица, осуществляющего уход. Родители и другие члены семьи ВИЧ-инфицированных детей сами могут жить с ВИЧ, а ненадлежащий уход и лечение членов семьи, живущих с ВИЧ, может в свою очередь стать причиной ненадлежащего ухода за ребенком. Другие проблемы включают отсутствие помощи по вопросам питания, ограниченный выбор лекарственных форм для детей; неприятный вкус препаратов в жидком виде; необходимость приема большого количества таблеток и большого объема жидкости; большой размер таблеток; частый прием лекарств и трудности при проглатывании таблеток (57–59).

Люди с нарушениями психического здоровья и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ

ВИЧ-инфицированные с симптомами неконтролируемой депрессии с большей вероятностью будут плохо соблюдать режим АРТ (60,61). Соблюдение режима лечения осложняется наличием сопутствующего нарушения психического здоровья, что приводит к забывчивости, неорганизованности и непониманию планов лечения. Консультирование по ВИЧ и депрессии и соответствующая медицинская терапия могут помочь улучшить соблюдение режима лечения людям с психическими расстройствами. ВОЗ рекомендует включить оценку и лечение депрессии в пакет услуг по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции для всех людей, живущих с ВИЧ (см. раздел 5.3.2 «Оценка и лечение депрессии у людей, живущих с ВИЧ»).

Употребление алкоголя и других психоактивных веществ также может способствовать плохому соблюдению режима АРТ. Употребление алкоголя и психоактивных веществ может привести к забывчивости, неорганизованности и нехватке денежных средств (62,63). Лечение депрессии и борьба с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, может улучшить результаты лечения ВИЧ-инфекции (64,65). ВОЗ рекомендует лечить депрессию и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, вне зависимости от ВИЧ-статуса. Другие ключевые меры помощи для людей с ВИЧ, употребляющих наркотики, такие как программы обмена игл и шприцев и опиоидная заместительная терапия, предоставляют дополнительные возможности для поддержки соблюдения режима АРТ.

Ключевые группы населения

Во многих странах ключевые группы населения сталкиваются со множеством проблем, связанным с социальным отторжением и дискриминацией, которые могут препятствовать доступу к службам здравоохранения и, кроме того, все эти проблемы могут негативно сказываться на соблюдении режима лечения (66,67). Опубликованное ВОЗ «Сводное руководство по профилактике, диагностике, лечению и уходу при ВИЧ-инфекции для ключевых групп населения» включает особые соображения, касающиеся поддержки приверженности лечению в этих популяциях.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Систематический обзор и сетевой метаанализ выявили 84 рандомизированных контролируемых исследования мероприятий, способствующих соблюдению режима лечения (68). 47 исследований сообщали об общей вирусной супрессии, и 71 исследование - о соблюдении режима лечения. Обзор показал доказательства в целом среднего качества в отношении поддержки ряда мер, которые оказывают положительное воздействие на соблюдение режима лечения и снижение вирусной нагрузки. Мероприятия были сгруппированы по сходным компонентам, приведенным ниже:

- Взаимное консультирование пациентов: имеются прямые доказательства самых высоких показателей приверженности лечению по сравнению со стандартным оказанием помощи.
- Текстовые сообщения, отправляемые на мобильный телефон: текстовые сообщения, отправляемые на телефон клиента в одностороннем или двустороннем порядке. Имеются прямые доказательства того, что отправка текстовых сообщений способствуют более высоким показателям приверженности лечению по сравнению со стандартным оказанием помощи.
- Средства напоминания: применение календарей, будильников, системных устройств для помощи в лечении заболевания и пейджеров. Имеются прямые доказательства того, что оказание поддержки и применение средств напоминания повышают вирусную супрессию.
- Когнитивно-поведенческая терапия: имеются прямые доказательства более высоких показателей вирусной супрессии по сравнению со стандартным оказанием помощи.
- Тренинги по поведенческим навыкам: предоставление тренингов по поведенческим навыкам или тренингов по соблюдению режима приема лекарственных препаратов. Они включали в себя модульную систему тренингов, предназначенных для улучшения жизненных навыков, отношения, поведения и знаний.

У всех выявленных мероприятий польза значительно перевешивала какой-либо потенциальный вред. Взаимное консультирование в целом считается малозатратной мерой, которая в некоторых условиях была весьма рентабельна. Такие мероприятия, как когнитивно-поведенческая терапия и тренинги по поведенческим навыкам, требуют начальных вложений для тренингов и ресурсов. Средства напоминания, телефонные звонки и мобильные текстовые сообщения являются малозатратными в большинстве стран с низким и средним уровнем доходов. Экономическая эффективность будет разной в зависимости от условий и эпидемической ситуации. Группа по разработке рекомендаций сделала сильную рекомендацию, учитывая потенциальную пользу в отношении результатов лечения пациентов, практическую осуществимость в различных условиях и низкую стоимость.

Поддерживающие мероприятия

Некоторые мероприятия также могут быть полезными в решении конкретных проблем, которые влияют на соблюдение режима лечения и/или вирусную супрессию. Оценка состояния питания, нутритивная помощь и поддержка являются важнейшими компонентами медицинской помощи при ВИЧ-инфекции. Программы по борьбе с ВИЧ должны обеспечивать выполнение существующих национальных стратегий по нутритивной поддержке, чтобы добиться максимального соблюдения режима АРТ и достичь оптимальных результатов в отношении здоровья, особенно в условиях продовольственной нестабильности. Нутритивная поддержка может включать консультирование по вопросам питания, перевод денежных средств, субсидирование

расходов на питание и/или выдачу продовольственных карточек. Исследования свидетельствуют о том, что нутритивная поддержка людей, получающих АРТ, снижает риск несоблюдения режима лечения среди лиц, испытывающих недостаток продуктов питания (69).

Финансовая поддержка может снизить риск несоблюдения режима лечения (70). Программы и медицинские работники должны рассмотреть возможность применения более широкого программного подхода к снижению затрат людей с ВИЧ на получение медицинской помощи. Это включает в себя недопущение платежей из собственных средств в месте получения помощи (например, оплата лекарств, диагностических и клинических процедур), компенсацию транспортных расходов, децентрализацию предоставления помощи и снижение числа посещений учреждений здравоохранения. Программы должны учитывать этические аспекты и вопросы соблюдения принципа справедливости в тех случаях, когда они оказывают финансовую помощь или используют аналогичные меры в отношении людей, живущих с ВИЧ. Может возникнуть необходимость разработки стандартизированных критериев для оказания поддержки лицам, получающим АРТ, на основании национальных уровней дохода.

Социальная справедливость и приемлемость

Обзор качественных доказательств (71) приемлемости мероприятий по улучшению приверженности лечению выявил тематику этих мер. Они включали образовательные программы для пациентов и их семей (высокая достоверность) мобильные текстовые сообщения (высокая достоверность), разъяснительная деятельность медицинского работника (средняя достоверность) и комплексные меры (низкая достоверность). Конфиденциальность и неприкосновенность частной жизни и укрепление социальных связей были определены в качестве общих тем в общей сложности в 31 исследовании. Мероприятия могут быть более приемлемыми, если они учитывают местные культурные обычаи и религиозные верования. Как правило, хорошо принимаются мероприятия с участием самих членов групп того же уровня, особенно среди подростков, которые считают, что услышать о чужом опыте и получить информацию от тех, кто сам столкнулся с такими же проблемами, критично важно для поддержания приверженности лечению и сохранения в системе оказания помощи (72).

Вопросы реализации рекомендаций – мониторинг приверженности лечению

Эффективный мониторинг приверженности лечению требует сочетания различных подходов, с учетом таких факторов, как наличие людских и финансовых ресурсов, приемлемость для людей с ВИЧ и для работников здравоохранения, а также понимание местных условий и особенностей.

Мониторинг вирусной нагрузки

Мониторинг вирусной нагрузки считается золотым стандартом для контроля соблюдения режима АРТ и подтверждения эффективности лечения. Хотя неэффективность лечения часто бывает вызвана несоблюдением режима АРТ, она может быть связана и с другими факторами, включая лекарственную устойчивость, плохую усвояемость препаратов, взаимодействие лекарственных средств и другие эффекты, связанные с пациентом, заболеванием или лекарственным препаратом. Поэтому следует рассматривать и другие подходы к мониторингу приверженности лечению в качестве способа предоставления дополнительной информации о возможных причинах отсутствия вирусологического ответа или для поддержки мониторинга приверженности лечению в условиях, где тестирование вирусной нагрузки недоступно. ВОЗ рекомендует, чтобы после начального определения высокой вирусной нагрузки (> 1000 копий/мл) меры по соблюдению режима лечения предпринимались до проведения второго измерения вирусной нагрузки. Было показано, что это приводит к повторной вирусной супрессии более чем у 70% пациентов (73). Мониторинг вирусной нагрузки также имеет высокий потенциал мотивации приверженности лечению.

Учет отпуска лекарственных средств из аптеки

Учет отпуска лекарственных средств из аптеки позволяет получить информацию о том, когда люди получают свои АРВ-препараты (74,75). Данные аптечного учета более надежны, чем самоотчеты (76), и уже являются частью национальных систем мониторинга и оценки во многих странах.

Самоотчеты

Данные по самоотчетам легко собрать, и они могут быть полезным дополнением к оценке уровня несоблюдения режима лечения, но при этом следует учитывать ошибки памяти (77). Важнейшими компонентами мониторинга соблюдения режима АРТ в обычных условиях оказания медицинской помощи является информирование пациентов о важности запоминания дозы принятых АРВ-препаратов, а также наличие условий, помогающих пациенту честно сообщить о несоблюдении режима лечения.

Подсчет количества таблеток

Подсчет остающегося количества таблеток во флаконах может помочь оценить уровень приверженности лечению. Такой подсчет обычно производится при плановых посещениях медицинского учреждения. Однако некоторые люди выбрасывают таблетки перед посещением ЛПУ, что приводит к завышенным оценкам уровня приверженности лечению. Подсчет количества таблеток требует значительных затрат времени со стороны медицинского персонала и может быть практически неосуществим в обычных местах оказания медицинской помощи. Было установлено, что такая мера, как подсчет количества таблеток, более эффективна в сочетании с самоотчетами о соблюдении режима лечения (78).

Основные пробелы в научных исследованиях

В дальнейших исследованиях необходимо определить следующее:

- оптимальные методы активного мониторинга приверженности лечению и путем простой сортировки пациентов выявление тех из них, кому более всего необходима поддержка в соблюдении режима лечения;
- меры, направленные на поддержку приверженности лечению в группах населения с повышенным риском неудовлетворительной приверженности лечению (дети и подростки, беременные женщины, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, люди, употребляющие инъекционные наркотики);
- возможные синергетические эффекты объединения двух или более мероприятий, которые могут повлиять на индивидуальную, социальную поддержку и факторы, связанные с системой здравоохранения; и
- эффективность АРТ длительного действия в отношении улучшения приверженности лечению и вирусной супрессии.

6.7 Частота визитов в клинику и получения лекарственных препаратов

НОВОЕ

Рекомендации

- При стабильном состоянии на фоне АРТ рекомендуется меньшая частота визитов в клинику (каждые 3-6 месяцев) (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).^a
- При стабильном состоянии на фоне АРТ рекомендуется меньшая частота визитов для получения лекарств (каждые 3-6 месяцев) (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).^b

^a Назначение регулярной клинической консультации должно быть согласовано с планируемым получением лекарств, чтобы снизить частоту посещений ЛПУ.

^b Система управления поставками АРВ-препаратов должна быть оптимизирована в целях обеспечения достаточного количества АРВ-препаратов и предотвращения исчерпания их запасов в условиях менее частого получения лекарств.

Общая информация

В ранний период наращивания масштабов проведения АРТ в странах с низким и средним уровнем дохода большинство людей с ВИЧ обращаются за медицинской помощью на продвинутых стадиях заболевания, часто требующих интенсивного клинического ведения (79). Это привело к типичной практике ежемесячных посещений медицинских учреждений для клинического обследования (80). Так как в настоящее время руководства рекомендуют начинать лечение на ранних стадиях заболевания, растет понимание того, что при условии эффективной АРТ и хорошей приверженности лечению, люди могут иметь почти нормальную продолжительность жизни (81-83). Программы по борьбе с ВИЧ предоставляют АРТ все большему числу людей, которые являются стабильными на фоне АРТ, поэтому существует необходимость в рационализации предоставления медицинской помощи, чтобы уменьшить нагрузку на системы здравоохранения, особенно в странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ. Частые посещения лечебного учреждения также создают трудности для людей, получающих АРТ, а перспектива поездок в клинику и затраты на это часто связаны с повышенным риском несоблюдения режима и низких показателей удержания в программе лечения (84). Соответственно, осуществление мероприятий, направленных на снижение частоты посещений ЛПУ, включая предоставление АРТ на уровне сообщества, сопровождалось улучшением показателей удержания в системе лечения (85,86).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Поскольку клинические визиты и получение лекарства часто связаны между собой, эти мероприятия вместе были оценены в комбинированном систематическом обзоре, который выявил восемь исследований (одно кластерное рандомизированное контролируемое исследование, два рандомизированных контролируемых исследований и пять когортных исследований), проведенных в Кении, Малави, ЮАР, Уганде и США, которые представили сравнительные данные о том, какое влияние оказывает снижение частоты клинических визитов. В целом обзор показал, что снижение частоты клинических визитов среди стабильных пациентов было связано со значительно лучшими показателями удержания в программе лечения, без изменений в показателях смертности. Тот же обзор выявил три исследования, проведенных в Малави, ЮАР и Испании, которые сообщали, что снижение частоты получения лекарственных препаратов также сопровождалось улучшением показателей удержания в программе лечения. Исследования также сообщали о положительной тенденции в соблюдении режима лечения (87). Не было фактических данных, свидетельствующих о том, что снижение частоты получения лекарств приводило к дополнительным осложнениям или ухудшало приверженность лечению.

Сильная рекомендация по уменьшению частоты клинических визитов и получения лекарств поддерживается растущей доступностью АРТ и тем фактом, что люди раньше обращаются за медицинской помощью и, соответственно, им требуется менее интенсивное лечение. Ожидается, что эта тенденция сохранится по мере того, как страны будут двигаться в направлении назначения АРТ всем людям, живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4. Кроме того, ежемесячные клинические визиты пациентов, стабильных на фоне АРТ, сопровождаются существенными затратами как для этих пациентов, так и для служб здравоохранения. Уменьшение частоты клинических визитов и визитов для получения лекарств будет экономически эффективной мерой как для пациентов, так и для служб здравоохранения. Все анализы затрат, проведенные в рамках систематического обзора, указывают на снижение стоимости обслуживания на одного пациента при сокращении частоты посещений.

Социальная справедливость и приемлемость

Реализация этих рекомендаций, по всей вероятности, будет способствовать соблюдению принципа социальной справедливости, так как снизит нагрузку на пациентов, связанную с частыми клиническими визитами и получением лекарственных препаратов. Эта нагрузка наиболее высока в сельской местности (необходимость дальних поездок) и местах с очень низким уровнем доходов (затраты, связанные с пропуском работы). Эта рекомендация поддерживается сообщаемой приемлемостью у молодых людей и взрослых, которые отмечали большее удобство такого подхода и меньшее число перерывов в ежедневном расписании.

Вопросы реализации рекомендаций

Снижение частоты клинических визитов и визитов для получения АРВ-препаратов уже реализовано в отношении ВИЧ-инфекции и других хронических заболеваний в различных странах с низким и средним уровнем дохода. При реализации этих рекомендаций программам следует рассмотреть вопрос о согласовании регулярных клинических консультаций с плановым получением лекарственных препаратов, чтобы уменьшить частоту посещений. Обеспечение и система управления поставками АРВ-препаратов должны быть оптимизированы в целях обеспечения достаточного количества АРВ-препаратов и предотвращения исчерпания их запасов в условиях менее частого получения лекарств (см. раздел 6.10 «Интеграция и взаимодействие служб»).

В некоторых условиях рассматривается возможность еще более редких (т.е. ежегодных) клинических визитов для людей со стабильным состоянием на фоне проводимой АРТ. Хотя в настоящее время нет опубликованных данных, подтверждающих этот подход в качестве официальной рекомендации в этих руководствах, следует признать, что это может быть разумной мерой в определенных условиях и для определенных групп населения.

Демографические факторы

Беременные и кормящие женщины

Беременные или кормящие женщина, получающие АРТ, могут нуждаться в более тщательном наблюдении и более частых визитах, чем другие группы населения. Возможно, следует рассмотреть необходимость психосоциальной поддержки и консультирования, особенно в отношении кормления младенцев и послеродового ухода. От начала беременности и до окончания периода кормления грудью должны применяться модели дифференцированного оказания помощи.

Дети

Потребности детей изменяются по мере того, как они растут, особенно во время быстрых фаз роста и развития, в раннем подростковом возрасте и во время раскрытия ВИЧ-статуса. Модели дифференцированного оказания помощи следует видоизменять в соответствии с потребностями детей. Мониторинг динамики роста является важной составляющей частью педиатрической помощи при ВИЧ-инфекции и необходим при коррекции дозы АРТ. Этому следует уделять особое внимание в рамках моделей дифференцированной помощи.

Подростки

Быстрое развитие подростков может влиять на соблюдение режима лечения, удержания в рамках оказания помощи и потребности в поддержке. Необходимо учитывать развивающиеся способности и появляющуюся независимость подростков, а также участие лиц, осуществляющих уход. Активный и изменяющийся распорядок дня и конкурирующие приоритеты могут сделать частые посещения клиники проблемой для подростков. Очень важны тщательный мониторинг получения подростками медицинской помощи, быстрое и активное последующее наблюдение и реализация стратегий возобновления медицинской помощи. Содействие независимости и самостоятельности может помочь в оказании дифференцированной помощи подросткам. Общение со сверстниками и другие услуги, оказываемые на уровне сообщества, также могут содействовать своевременному выявлению тех подростков, которым необходима дополнительная поддержка и последующее наблюдение. (См. Раздел 6.11 «Предоставление медицинской помощи подросткам с ВИЧ»)

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы дополнительные доказательства практической выполнимости и преимуществ увеличенных интервалов между клиническими визитами и между визитами для получения лекарственных препаратов (более 6 месяцев), и это должно быть изучено в различных популяциях пациентов.

6.8 Перераспределение и делегирование обязанностей

Рекомендации

- **Обученные непрофессиональные медработники под контролем могут отпускать препараты для АРТ взрослым, подросткам и детям, живущим с ВИЧ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).** НОВОЕ
- обученный клинический (неврачебный) персонал, акушерки и медсестры могут назначать АРТ первого ряда (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Обученный неврачебный клинический персонал, акушерки и медсестры могут продолжать проведение АРТ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Обученные общественные работники здравоохранения под наблюдением могут отпускать пациентам препараты для АРТ в период между регулярными визитами в клинику (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Эти рекомендации применимы ко всем взрослым, подросткам и детям, живущим с ВИЧ.

Источник: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Во многих местах с высокой заболеваемостью ВИЧ число имеющихся медицинских работников остается недостаточным. Перераспределение и делегирование обязанностей предусматривает перераспределение функций в группе работников здравоохранения. Конкретные функции передаются медицинским работникам с более низким уровнем подготовки и меньшей квалификацией для оптимизации использования имеющихся кадровых ресурсов. Хотя увеличение числа работников здравоохранения также имеет важное значение, клинические обязанности должны разделяться и перераспределяться таким образом, чтобы обеспечить достаточную численность медицинских работников.

В 2013 году ВОЗ опубликовала рекомендации по перераспределению обязанностей, касающуюся назначения и продолжения АРТ, а также отпуска АРВ-препаратов. Эти рекомендации подтверждаются систематическим обзором четырех рандомизированных контролируемых исследований и шести наблюдательных исследований (88). В целом, данные указывают на отсутствие различий в показателях смертности и выбытия из системы помощи, когда медсестры или неврачебный клинический персонал назначают или проводят АРТ или когда общественные работники здравоохранения проводят АРТ – по сравнению с показателями, когда эти задачи выполняют врачи. Качество оказываемой помощи в этих исследованиях обеспечивалось путем обучения, наставничества и контроля медсестер, неврачебного клинического персонала и общественных работников здравоохранения, четких путей направления пациентов в другие учреждения и эффективных систем мониторинга и оценки (88).

В данном руководстве дана новая рекомендация для обученных и работающих под контролем непрофессиональных медработников по проведению АРТ у взрослых, подростков и детей, живущих с ВИЧ. В некоторых местах с высокой заболеваемостью ВИЧ отмечается критическая нехватка фармацевтов для выполнения этой задачи. Помимо явной нехватки таких кадров, фармацевты, как правило, предпочитают работать в городских условиях, в крупных больницах и частных аптеках, усугубляя дефицит подобного персонала в сельской местности и учреждениях первичной медико-

санитарной помощи. Предоставление АРТ на уровне сообщества стабильным пациентам может снизить нагрузку на людей с ВИЧ и службы здравоохранения посредством снижения частоты клинических консультаций и визитов для получения лекарственных препаратов. Кроме того, ретроспективные когортные исследования, проведенные в Уганде, Объединенной Республике Танзании и Замбии, показывают, что предоставление АРВ-препаратов на уровне сообщества сопровождается значительно меньшим отсевом пациентов, чем при оказании этих услуг в лечебно-профилактических учреждениях (92).

Обоснование и подтверждающие доказательства

По косвенным доказательствам систематического обзора по сравнению результатов отпуска АРВ-препаратов лицами, не являющимися фармацевтами, по сравнению с фармацевтами, выявлено два кластерных рандомизированных исследования, которые сравнивали результаты оказания помощи людям с ВИЧ на уровне местных сообществ с предоставлением помощи на базе клиник (93). В первом исследовании оценивались результаты лечения пациентов (вирусная нагрузка, уровень CD4, наличие оппортунистических инфекций и изменения в режиме АРТ) в условиях предоставления АРТ на уровне сообщества консультантами, членами местного сообщества, живущими с ВИЧ, по сравнению с оказанием помощи профессиональными медработниками. На уровне местного сообщества АРТ предоставлялась местными консультантами, обученными и подготовленными для сортировки пациентов, направления их в ЛПУ, если необходимо, и отпуска АРВ-препаратов, подготовленных персоналом аптеки. Пациенты, которым предоставлялась медицинская помощь на уровне местного сообщества, уже получали АРТ не менее шести месяцев, не имели каких-либо клинических состояний и строго соблюдали режим лечения в соответствии с самоотчетами (94). Люди в группе стандартного оказания медицинской помощи ежемесячно посещали ЛПУ, получали АРВ-препараты в аптеке при ЛПУ, а услуги по оказанию помощи им предоставляли медицинские работники. Во втором исследовании оценивались причины отсутствия вирусологического ответа среди тех пациентов, кому АРТ предоставлялась непрофессиональными медработниками в местном сообществе, по сравнению со стандартным предоставлением АРТ работниками здравоохранения в медицинских учреждениях (95).

Метаанализ не выявил различий в показателях смертности и отсутствии вирусологического ответа у пациентов, получавших медицинскую помощь на уровне местных сообществ и у тех, кому оказывали помощь профессиональные медработники в лечебном учреждении. В группе пациентов, получавшей лечение на уровне местного сообщества, меньшее число людей было потеряно для последующего наблюдения. В обеих группах отмечались высокие показатели приверженности лечению, по данным самоотчетов, при этом статистических различий между группами не найдено. Общее качество доказательств является низким. Непрофессиональные медработники также были частью мероприятия более широкого масштаба, реализуемого на уровне местных сообществ, вместе с сопутствующими факторами, которые поддерживали успешную реализацию всего мероприятия, а не только распределения АРТ.

Была дана сильная рекомендация: обученные и работающие под контролем непрофессиональные медработники могут предоставлять АРТ взрослым, подросткам и детям, живущим с ВИЧ, несмотря на низкое качество доказательств, принимая во внимание существующие результаты реализации программы по участию обученных и работающих под контролем общественных работников здравоохранения и непрофессиональных медработников, выполняющих и другие задачи в рамках тестирования на ВИЧ, лечения и непрерывного оказания помощи. Кроме того, существуют важные примеры в более широком секторе здравоохранения, где общественным работникам здравоохранения с минимальным уровнем подготовки доверено предоставление лечебно-профилактической помощи в области охраны здоровья матери и ребенка, диагностики малярии и медицинской помощи и ухода при туберкулезе.

Потенциальная польза и вред

Польза для общественного здравоохранения, получаемая от предоставления АРТ непрофессиональными медработниками, заключается в общем увеличении числа медицинских работников, позволяющем преодолеть нехватку персонала в учреждениях здравоохранения, снижении загруженности клиник и

предоставлении медицинской помощи ближе к месту жительства пациентов, что в итоге способствует их удержанию в программе лечения. Там, где поставки АРВ-препаратов и управление их запасами не являются надежными, отпуск АРВ-препаратов вне медицинских учреждений может увеличить количество лекарств на местах и усугубить истощение запасов. Ни одно из этих двух исследований, выявленных в систематическом обзоре, не включало людей с сопутствующими заболеваниями или детей. Хотя эта рекомендация актуальна для данных групп населения, необходимые корректировки дозы, по мере роста ребенка, могут быть безопасно осуществлены во время посещений клиники, при этом поддерживающую терапию можно продолжать на уровне сообщества.

Затраты и экономическая эффективность

Могут потребоваться начальные расходы средств на обучение и другие затраты, связанные с внедрением практики предоставления АРТ на уровне сообщества. В то же время, исследования сообщают о значительных расходах на пациентов, если им необходимы поездки в централизованные учреждения здравоохранения для получения лекарств. Из исследования, проведенного в Уганде, сообщалось, что расходы на пациентов, получающих медицинскую помощь на базе больниц, были в три раза выше, чем на пациентов, получающих помощь на дому (95).

Социальная справедливость и приемлемость

С помощью качественного синтеза доказательств было определено, что перераспределение обязанностей может улучшить взаимодействие со службами по оказанию помощи, повысить приверженность лечению и содействовать программам по борьбе с ВИЧ в решении проблемы нехватки профессиональных медицинских работников (18). Налаживание взаимоотношений между людьми с ВИЧ и местными сообществами может давать полномочия отдельным лицам. В Малави члены местного сообщества были наняты в качестве обслуживающего персонала аптек для фасовки и отпуска АРВ-препаратов с целью повышения возможностей фармацевтических услуг; эта мера облегчила увеличение интервалов между визитами, сократила время ожидания в медицинских учреждениях и снизила объем работы персонала учреждений здравоохранения (96).

Вопросы реализации рекомендаций

Как начальное, так и текущее обучение и наставничество, поддерживающий контроль и административное планирование имели решающее значение для успешной реализации программ по внедрению перераспределения обязанностей. Программы, в которых применяются эти рекомендации, должны проводить обучение, а также создать систему для регулярного поддерживающего кураторства работников здравоохранения, в том числе непрофессиональных медицинских работников. Применение стратегий по распределению обязанностей и разделению задач часто требует пересмотра нормативно-правовой базы и национальной политики таким образом, чтобы новые кадры работников здравоохранения могли выполнять новые задачи. ВОЗ рекомендует, чтобы все работники здравоохранения, включая непрофессиональных медработников, получали адекватное вознаграждение (97), а практика реализации программ свидетельствует о том, что сложно осуществлять оказание медицинской помощи, опираясь только на добровольцев. При рассмотрении круга вопросов, включающих практику, должностные функции и обязанности работников здравоохранения необходимо привлекать национальные регуляторные органы, профессиональные сообщества и другие заинтересованные стороны.

Для обеспечения надлежащего запаса АРВ-препаратов важно, чтобы локальная система снабжения учитывала перераспределение задач и разделение обязанностей, а также модели доставки АРВ-препаратов на уровне сообщества. Логистическая информационная система управления поставками должна включать в себя все пункты отпуска АРВ-препаратов, в том числе пункты непрофессиональных медработников на уровне местных сообществ (см. раздел 6.13 «Системы управления закупками и поставками медицинской продукции для лечения ВИЧ»).

НОВОЕ

Нормы надлежащей практики

Обученный и работающий под контролем персонал, не имеющий специального образования, в том числе непрофессиональные медработники, может выполнить взятие образца крови из пальца.

ВОЗ рекомендует, чтобы обученные и работающие под контролем непрофессиональные медработники использовались для предоставления услуг по безопасному и эффективному обследованию на ВИЧ с помощью диагностических экспресс-тестов (см. раздел 2.3.1 «Помощь, предоставляемая до и после установления диагноза ВИЧ: краткий обзор»). Был выполнен систематический обзор для оценки результатов перераспределения обязанностей в отношении забора образцов крови из пальца для диагностических тестов на ВИЧ персоналом, не имеющим специального образования (т.е., клиницистами, акушерками и медсестрами), и непрофессиональными медработниками по сравнению с лабораторными специалистами, выполнявшими ту же задачу. Обзор выявил 27 исследований (наблюдательных и выполнявших техническую оценку), большая часть которых проводилась в странах Африки к югу от Сахары (88%). Результаты исследования были противоречивыми из-за различий в кадрах медицинских работников, типах используемых тестов и оценке результатов. Все исследования сообщали о высокой степени приемлемости со стороны клиентов и работников здравоохранения, что согласуется с результатами качественного синтеза доказательств приемлемости перераспределения обязанностей (см. рекомендации по перераспределению обязанностей). Противоречивые результаты исследования, высокий риск ошибки и ограниченные отчетные данные снижают возможность сделать четкие выводы, руководствуясь только систематическим обзором.

В отношении забора образцов крови из пальца для диагностических тестов были разработаны нормы надлежащей практики, так как общая польза такого подхода перевешивают любой потенциальный вред. Во многих местах медсестры, акушерки и клиницисты охотно выполняют тестирование на ВИЧ, участвуют в сборе образцов РМД и проводят определение уровня CD4 по месту оказания помощи, что и легло в основу данных норм надлежащей практики. Возложение обязанностей по забору образца крови из пальца на непрофессиональных медработников будет способствовать более широкому доступу к основным диагностическим процедурам и децентрализации лечения ВИЧ. В некоторых местах обученные и работающие под контролем непрофессиональные медработники уже выполняют тестирование на ВИЧ и взятие образца крови из пальца. При реализации этого подхода не было выявлено какого-либо вреда; тем не менее, для эффективного и безопасного внедрения данной меры необходима система обеспечения качества. В опубликованных ВОЗ «Сводных руководствах по предоставлению услуг тестирования на ВИЧ» представлены дополнительные соображения и основные шаги по успешной реализации выполнения тестирования и взятия образцов непрофессиональными медработниками (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Развитие кадрового потенциала

В условиях быстрого расширения масштабов помощи и лечения ВИЧ за последнее десятилетие, обучение без отрыва от производства стало играть важную роль для скорейшего повышения квалификации работников здравоохранения. Все медицинские работники, в том числе общественные работники здравоохранения и непрофессиональные медработники, нуждаются в регулярном обучении, наставничестве и контроле за их деятельностью для обеспечения высокого качества помощи и своевременной реализации обновленной национальной политики. Принимая во внимание быстрые темпы роста знаний о помощи и лечении при ВИЧ-инфекции, странам следует рассмотреть возможность создания системы постоянного повышения квалификации работников здравоохранения, включая

клиническое наставничество и регулярное поддерживающее кураторство (99). Использование новых технологий, таких как компьютерное самообучение, дистанционное обучение, онлайн курсы и консультации по телефону, может дополнить учебные занятия в классе без отрыва от производства и способствовать эффективному использованию рабочего времени медработников и других ресурсов. Столь же важно оптимизировать все аспекты помощи и лечения при ВИЧ-инфекции в рамках существующего преддипломного обучения, чтобы обеспечить подготовку и сертификацию работников здравоохранения по целому ряду дисциплин. Работникам здравоохранения также следует обладать навыками ведения ВИЧ как хронического заболевания, уметь работать в команде и применять на практике новые национальные руководства и протоколы по оказанию медицинской помощи.

Руководители программ должны также поддерживать разработку и осуществление мер, направленных на создание благоприятных условий для привлечения, удержания, вознаграждения и мотивации медицинских работников в сельских и отдаленных районах, где текучесть кадров и естественная убыль рабочей силы могут быть значительно выше, чем в городских условиях.

Во многих странах люди, живущие с ВИЧ, общественные работники и добровольцы участвуют в программах консультирования и тестирования на ВИЧ, лечения ВИЧ-инфекции, а также оказания помощи и социальной поддержки людям, живущим с ВИЧ. Люди, живущие с ВИЧ, также участвуют в программах обучения работников здравоохранения в качестве инструкторов-экспертов. Участие людей, живущих с ВИЧ, как в обучении работников здравоохранения, так и в работе служб помощи при ВИЧ-инфекции, может также способствовать преодолению социального отторжения и дискриминации, связанных с ВИЧ.

Основные пробелы в научных исследованиях

Необходимы исследования для определения практической осуществимости и безопасности дальнейших усилий по перераспределению обязанностей с целью улучшения доступа к лечению, включая назначение и проведение АРТ на уровне местных сообществ, с увеличенными интервалами между клиническими визитами в медицинское учреждение.

Существующих доказательств высокого качества недостаточно для назначения АРТ второго ряда обученным неврачебным клиническим персоналом, акушерками и медсестрами. Дальнейшие исследования в этой области будут определять преимущества и вред реализации данного подхода в условиях нехватки клиницистов.

6.9 Децентрализация

Рекомендации

Децентрализация лечения и помощи при ВИЧ-инфекции должна рассматриваться как способ повышения доступности и удержания в программе лечения:

- начало АРТ в больнице и продолжение АРТ в периферийных медицинских учреждениях (сильная рекомендация, низкое качество доказательств);
- начало и продолжение АРТ в периферийных медицинских учреждениях (сильная рекомендация, низкое качество доказательств); и
- начало АРТ в периферийных медицинских учреждениях и продолжение АРТ на уровне сообщества (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).^a

^a Уровень местного сообщества включает выездные бригады, местные медицинские пункты, службы помощи на дому или местные общественные организации. Частота клинических визитов будет зависеть от состояния здоровья.

Источник: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Быстрое расширение масштабов программы борьбы с ВИЧ-инфекцией представляет собой серьезную проблему для систем здравоохранения в условиях с высокой заболеваемостью и ограниченными ресурсами. Во многих местах с высокими показателями распространенности ВИЧ-инфекции сроки ожидания в клиниках очень большие из-за большого количества пациентов, нуждающихся в помощи. Децентрализация помощи и лечения при ВИЧ-инфекции сокращает время ожидания для лиц, получающих помощь в медицинских учреждениях, и приближает службы помощи при ВИЧ-инфекции к месту проживания этих людей. Децентрализация помощи и лечения при ВИЧ-инфекции также способствует более активному участию местного сообщества, обеспечивая взаимосвязь мероприятий, осуществляемых на местном уровне, с учреждениями здравоохранения, а также может оптимизировать доступ к соответствующим службам, обращаемость за медицинской помощью и удержание пациентов в программе лечения.

Люди, живущие с ВИЧ, сообщества, затронутые этой проблемой, и мероприятия, проводимые на уровне местных сообществ, играют ключевую роль в предоставлении тестирования на ВИЧ, лечения, помощи и поддержки при ВИЧ-инфекции.

Обоснование и подтверждающие доказательства

Эта рекомендация, опубликованная в 2013 году, подтверждается систематическим обзором, который выявил 16 исследований (два кластерных рандомизированных и 14 когортных), изучающих модели децентрализации лечения и помощи при ВИЧ-инфекции. В обзоре приводятся доказательства того, что децентрализация медицинской помощи при ВИЧ либо из больниц к центрам первичной медико-санитарной помощи, либо из центров первичной помощи к оказанию помощи на уровне местных сообществ, расширяет для пациента доступ к услугам здравоохранения и способствует удержанию в программе лечения без ущерба для клинических результатов. Все, кроме одного, исследования были проведены в странах Африки к югу от Сахары, и преимущества децентрализации могут отличаться в других условиях (100).

Вопросы реализации рекомендаций

Оптимальная модель децентрализации АРТ (частичной или полной) зависит от местных условий, включая показатели распространенности ВИЧ-инфекции и систему предоставления медицинской помощи. Программы должны определить, какие виды лечебных и диагностических услуг будут доступны на разных уровнях системы предоставления медицинской помощи.

Руководители программ должны учитывать ценности и предпочтения тех, кто получает помощь, вероятное количество людей, которые будут посещать децентрализованные службы, а также то, обеспечит ли процесс децентрализации приближение служб к месту жительства людей, которым в противном случае придется ездить на большие расстояния для получения АРТ.

Децентрализация должна сопровождаться усилиями по оптимизации взаимодействия служб и систем направления к специалистам. Программы по оказанию помощи на уровне местных сообществ должны быть связаны со стандартной медицинской помощью на базе ЛПУ, а также с лабораторным оборудованием надлежащего уровня, диагностикой, мониторингом и оценкой, и системами управления поставками лекарственных средств.

Для каждого уровня системы здравоохранения должны быть разработаны стандарты оказания помощи. Роль каждого уровня должна соответствовать его возможностям, а порядок подчиненности и ответственности должен быть четким и понятным. Во многих местах децентрализация АРТ требует перераспределения обязанностей для обеспечения адекватного состава работников здравоохранения в периферийных учреждениях. Для выполнения задач различными кадрами работников здравоохранения необходима соответствующая нормативно-правовая база (законы, нормативные правила, стратегии и руководства).

Для конкретных групп населения может потребоваться адаптация. В условиях децентрализации может быть обеспечено предоставление помощи и лечения ВИЧ-инфекции беременным женщинам и женщинам в послеродовом периоде, ВИЧ-экспонированным и инфицированным детям; этот вариант является

предпочтительным в местах с высокой заболеваемостью ВИЧ и большим количеством женщин и детей, обращающихся за помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи. В условиях с низкой распространенностью ВИЧ модель централизованного предоставления помощи, взаимодействующей с местными сообществами, может быть более целесообразной. Некоторые группы населения, например, подростки и ключевые группы населения, могут предпочесть получать медицинскую помощь по поводу ВИЧ-инфекции в учреждениях, находящихся далеко от места их проживания, из-за опасений, связанных с оглаской и социальным отторжением. В таких случаях руководители программ должны учитывать ценности и предпочтения своих клиентов при разработке соответствующих моделей предоставления услуг.

6.10 Интеграция и взаимодействие служб

Долгосрочная помощь требует интеграции и взаимодействия соответствующих служб для обеспечения всестороннего и последовательного ведения пациентов, включая такие элементы, как предоставление соответствующих услуг в одном месте, системы обмена информацией и эффективные механизмы направления пациентов для получения специализированной помощи в других местах и у других ее поставщиков. Интеграция и взаимодействие могут снизить вероятность неиспользования или недостаточного использования возможностей для проведения АРТ, способствовать длительному соблюдению режима лечения и оптимальному удержанию пациентов в системе оказания помощи.

6.10.1 Предоставление АРТ службами охраны здоровья матери и ребенка

Рекомендация

В условиях генерализованной эпидемии следует начинать и продолжать АРТ у беременных и родивших женщин и грудных детей, отвечающих соответствующим критериям^а, с переводом и направлением, при необходимости, в программу лечения ВИЧ-инфекции и АРТ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

^а Всем людям, живущим с ВИЧ, теперь следует назначать АРТ, вне зависимости от уровня CD4-клеток.

Источник: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

Обеспечение доступа к АРТ для беременных и кормящих грудью женщин с ВИЧ остается серьезной проблемой, так же как и предоставление основных видов помощи ВИЧ-экспонированным и инфицированным детям и обеспечение этой помощью для ППМР у беременных девушек-подростков, работниц коммерческого секса и женщин, употребляющих инъекционные наркотики.

Поскольку многие женщины, живущие с ВИЧ, обращаются в медицинские учреждения только в период беременности, службы охраны здоровья матери и ребенка играют важнейшую роль в обеспечении доступа к АРТ (101,102). В большинстве мест, где эпидемия носит генерализованный характер, услуги в области охраны здоровья матери и ребенка предоставляются на первичном уровне оказания помощи, где большинство беременных женщин и детей получают доступ к услугам здравоохранения. ВОЗ рекомендует проводить тестирование на ВИЧ у беременных женщин по инициативе медицинских работников в качестве одной из важнейших услуг, предоставляемой службами охраны здоровья матери и ребенка (см. раздел 2.6.2 «Другие приоритетные группы населения: беременные женщины»). ВОЗ также рекомендует проводить тестирование на ВИЧ у всех беременных женщин и их партнеров в рамках оказания услуг службами охраны здоровья матери и ребенка в условиях генерализованной эпидемии ВИЧ, а также рассмотреть возможность его проведения среди ключевых групп населения при концентрированной эпидемии и эпидемии низкого уровня (17).

Следует обеспечить возможность проведения АРТ на базе учреждений по охране здоровья матери и ребенка или сделать АРТ легкодоступной в связанных с ними моделях предоставления помощи. Страны с генерализованной эпидемией могут рассмотреть возможность использования поэтапного подхода к предоставлению АРТ службами охраны здоровья матери и ребенка, которые могут быть эффективно трансформированы в пункты проведения АРТ, отдавая приоритет местам с наиболее высокими показателями распространения ВИЧ и создавая системы здравоохранения, обеспечивающие непрерывное проведение АРТ, соблюдение режима лечения и удержание пациентов в программе лечения.

Не все службы охраны здоровья матери и ребенка располагают возможностями для предоставления долгосрочной помощи и лечения при ВИЧ женщинам, их партнерам и детям. Этим службам следует определить оптимальные сроки направления матерей и их детей на лечение и обеспечить взаимодействие со службами оказания длительной помощи при ВИЧ-инфекции. Вопросы, подлежащие оценке, могут включать потенциальные возможности и качество помощи при ВИЧ-инфекции в рамках служб охраны здоровья матери и ребенка, приемлемость и близость расположения альтернативных служб помощи при ВИЧ-инфекции, а также общие показатели заболеваемости ВИЧ.

Обоснование и подтверждающие доказательства

В систематическом обзоре, проведенном для подтверждения этой рекомендации в 2013 г., оценивалось влияние предоставления женщинам с ВИЧ помощи и лечения на базе учреждений по охране здоровья матери и ребенка в сравнении с направлением их в клиники, проводящие АРТ, в местах с генерализованной эпидемией ВИЧ. Одно кластерное рандомизированное исследование и три обсервационных исследования показали, что интеграция служб улучшает показатели получения АРТ и приверженности лечению во время беременности, но результаты в отношении материнской смертности, заболеваемости, иммунного ответа, тестирования грудных детей на ВИЧ, передачи ВИЧ от матери ребенку практически не отличались (103–107). Медицинские работники отметили, что интеграция служб способствует повышению эффективности, уменьшению сроков ожидания в ЛПУ, улучшению взаимоотношений между медработниками и пациентами и, в результате, снижает социальное отторжение, улучшает качество оказания помощи и приверженность лечению (108). Принимая во внимание потенциал по расширению доступа и обеспечению приемлемого уровня оказания помощи для повышения приверженности лечению и удержания в системе оказания помощи, это сильная рекомендация, несмотря на очень низкое качество доказательств. Альтернативой предоставлению АРТ службами охраны здоровья матери и ребенка является направление женщин и грудных детей в центры по профилактике и борьбе с ВИЧ. В моделях, основанных на системе направлений, женщины и дети с ВИЧ могут быть вынуждены получать помощь и лечение в других медицинских учреждениях, что может привести к трудностям во взаимодействии служб и снижению охвата АРТ.

6.10.2 Проведение АРТ в противотуберкулезных учреждениях и противотуберкулезное лечение в учреждениях, оказывающих помощь при ВИЧ-инфекции

Рекомендации

При высоком бремени ВИЧ-инфекции и ТБ проведение АРТ следует начинать у живущих с ВИЧ, находящихся в противотуберкулезном учреждении, с последующим направлением в программу лечения ВИЧ-инфекции и АРТ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

При высоком бремени ВИЧ-инфекции и ТБ лечить ТБ у живущих с ВИЧ можно в учреждениях по лечению ВИЧ-инфекции, где был поставлен и диагноз ТБ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Источник: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

В 2014 году показатель охвата АРТ составил менее 40% среди общего числа людей, в соответствии с подсчетами страдающих ВИЧ-ассоциированным ТБ, в 20 из 41 страны мира с наивысшими показателями заболеваемости ВИЧ и ТБ (109).

С 2010 г. ВОЗ рекомендует проведение АРТ всем ВИЧ-инфицированным с активной формой ТБ, независимо от уровня CD4-клеток. Вначале назначают противотуберкулезное лечение, а затем – в кратчайшие возможные сроки в течение восьми недель после начала противотуберкулезного лечения – приступают к проведению АРТ (см. раздел 4.3.5 «Сроки назначения АРТ взрослым и детям с диагнозом ТБ»). Всем ВИЧ-инфицированным с активной формой ТБ также рекомендуется проводить профилактическое лечение ко-тримоксазолом, независимо от уровня CD4-клеток (см. раздел 5.2.1 «Профилактика ко-тримоксазолом»). Эти рекомендации призваны способствовать расширению охвата АРТ людей с ВИЧ и ТБ, а также обеспечению диагностики и лечения активного ТБ. Меры инфекционного контроля в отношении ТБ (см. приложение 16) имеют важнейшее значение в местах оказания помощи при ВИЧ-инфекции для минимизации риска внутрибольничной передачи ТБ.

Обоснование и подтверждающие доказательства

В систематическом обзоре, проведенном для подтверждения этих рекомендаций в 2013 г. (110), изучалась эффективность предоставления АРТ в противотуберкулезных учреждениях. Обзор выявил 19 наблюдательных исследований, многие из которых указывали на рост показателей как проведения АРТ, так и своевременного начала этой терапии. Однако данные о смертности и успешных результатах лечения ТБ были противоречивыми. Систематический обзор по оценке эффективности предоставления противотуберкулезного лечения в местах оказания помощи при ВИЧ-инфекции выявил пять обсервационных исследований. В двух исследованиях было выявлено снижение смертности, а в одном – сопоставимые показатели смертности. Показатели успешности лечения ТБ и проведения АРТ в разных исследованиях были сопоставимыми (110). При составлении рекомендаций качество фактических данных оценивалось с учетом программных рисков и преимуществ.

6.10.3 АРТ в учреждениях, проводящих опиоидную заместительную терапию

Рекомендация

АРТ следует начать и проводить у соответствующих критериям^a людей, живущих с ВИЧ, там, где проводится опиоидная заместительная терапия (ОЗТ) (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

^a Всем людям, живущим с ВИЧ, теперь следует назначать АРТ, вне зависимости от уровня CD4-клеток.

Источник: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Общая информация

В этом руководстве рекомендуются одинаковые критерии предоставления АРТ для всех людей, живущих с ВИЧ, независимо от того, употребляют они наркотики или нет. Для лечения опиоидной зависимости ВОЗ рекомендует проведение опиоидной заместительной терапии (с применением метадона или бупренорфина) в сочетании с оказанием психосоциальной помощи (111). По возможности, лечение опиоидной зависимости следует интегрировать и проводить в сочетании с АРТ тем, кто в этом нуждается. Хотя имеются некоторые доказательства того, что ОЗТ улучшает

результаты лечения ВИЧ у людей, употребляющих инъекционные наркотики, ОЗТ не должно являться обязательным условием для назначения или продолжения АРТ среди лиц, употребляющих опиоидные наркотики. Предоставление АРТ в местах, где проводится опиоидная заместительная терапия, может способствовать расширению доступа к АРТ для потребителей инъекционных наркотиков.

Учитывая тот факт, что потребители инъекционных наркотиков часто попадают в места лишения свободы, следует приложить усилия, чтобы обеспечить наличие АРТ в рамках тюремных служб здравоохранения. Непрерывное оказание помощи и лечения следует продолжать, используя соответствующие механизмы направления пациентов после их выхода на свободу.

Обоснование и подтверждающие доказательства

В систематическом обзоре, проведенном для подтверждения этих рекомендаций в 2013 г., выявлено одно рандомизированное и три наблюдательных исследований, оценивающих влияние предоставления АРТ в местах проведения ОЗТ. В большинстве этих исследований размер выборки был небольшим. В некоторых исследованиях была выявлена тенденция к улучшению вирусной супрессии и снижению смертности, в то время как по результатам других исследований показатели вирусной супрессии и смертности были сопоставимыми (112–114).

Данная рекомендация поддерживает расширение масштабов АРТ путем ее проведения в местах, где предоставляется ОЗТ. ОЗТ должна предоставляться бесплатно или покрываться системой государственного медицинского страхования и должна быть доступна для всех, кто в ней нуждается, в том числе в тюрьмах и других закрытых учреждениях. Программы по борьбе с ВИЧ должны продолжать совместную работу с другими поставщиками услуг, чтобы обеспечить успешную реализацию этой рекомендации. Руководство по эффективному проведению программ ОЗТ содержится в опубликованном ВОЗ «Сводном руководстве по профилактике, диагностике, лечению и уходу при ВИЧ-инфекции для ключевых групп населения» (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1).

6.10.4 ИППП и планирование семьи в условиях лечения ВИЧ-инфекции

НОВОЕ

Рекомендация

Службы лечения инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и планирования семьи могут быть объединены с учреждениями по лечению ВИЧ-инфекции (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Общая информация

Отмечаются значительные совпадения в демографических данных и профиле риска среди людей, посещающих учреждения, которые оказывают помощь и лечение по поводу ВИЧ, и пользующихся услугами служб СРЗ. ВОЗ рекомендует регулярно предлагать пройти тестирование на ВИЧ людям с ИППП в любой эпидемиологической обстановке и клиентам службы планирования семьи в условиях генерализованной эпидемии. Данные, полученные в странах Африки к югу от Сахары, подтверждают высокую частоту нежелательных беременностей (51–84%) среди женщин, живущих с ВИЧ (115–118). Существует также более высокая неудовлетворенная потребность в услугах по планированию семьи среди женщин с ВИЧ, получающих помощь и лечение по поводу ВИЧ, по сравнению с населением в целом.

Исследование, проведенное в Уганде, показало, что 75% женщин с ВИЧ имеют неудовлетворенную потребность в услугах по планированию семьи, у женщин без ВИЧ эта потребность в два раза ниже (34%) (119). Ограниченная, но все более растущая совокупность доказательств свидетельствует о том, что

многие женщины в Азии, живущие с ВИЧ, не имеют доступа к услугам по планированию семьи, что сопровождается непропорционально высокими показателями нежелательных беременностей и абортов (120). Женщины подросткового возраста подвержены большему риску нежелательной беременности, обнаружения во время беременности вирусной нагрузки и более высокой частоты передачи ВИЧ от матери к ребенку по сравнению с взрослыми матерями (121). Доступ к доброжелательным к подросткам услугам по планированию семьи должен быть приоритетным для этой группы.

Помощь при ИППП и услуги по планированию семьи должны предоставляться вместе с долгосрочным лечением ВИЧ-инфекции в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Интеграция и взаимодействие этих служб потенциально расширяют доступ ко всем из них. Диагностика сифилиса у беременных женщин все больше интегрируется с услугами по тестированию на ВИЧ, а одновременное исключение передачи ВИЧ и сифилиса от матери к ребенку является глобальной целью общественного здравоохранения.

Обоснование и подтверждающие доказательства

В систематическом обзоре выявлено три исследования (одно ретроспективное когортное и два сравнительных одномоментных исследования), проведенные в странах с низким и средним уровнем дохода. В них оценивалось влияние предоставления услуг по планированию семьи на использование контрацептивов в медицинских учреждениях по борьбе с ВИЧ и частота незапланированных или нежелательных беременностей среди людей, получающих лечение по поводу ВИЧ-инфекции (122). Все исследования сообщали о повышении показателей использования контрацептивов по сравнению с направлением во внешние службы охраны здоровья матери и ребенка или клиники по планированию семьи. В одном кластерном рандомизированном исследовании по изучению интеграции услуг по планированию семьи в службу по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции было показано, что интеграция была практически выполнимой, недорогой в реализации и экономически эффективной (123). Обзор не выявил ни одного исследования, которое бы оценивало предоставление помощи при ИППП в учреждениях по борьбе с ВИЧ. Общее качество доказательств очень низкое из-за наблюдательного характера исследований и отсутствия данных о предоставлении помощи при ИППП в учреждениях по борьбе с ВИЧ в странах с низким и средним уровнем дохода. Существует доказательство того, что интегрированное оказание помощи является экономически эффективным и приводит к росту эффективности за счет увеличения масштабов (124–126).

Была дана условная рекомендация, состоящая в том, что оказание помощи при ИППП и услуги по планированию семьи могут быть интегрированы в учреждения по борьбе с ВИЧ, учитывая опыт существующих программ, потенциал для экономии средств и доказательства практической выполнимости и приемлемости. Предоставление комплексных услуг позволит улучшить доступ к ним и расширить возможности для оказания помощи при ИППП и услуг по планированию семьи ключевой популяции взрослых и подростков.

Социальная справедливость и приемлемость

Обзор качественных доказательств выявил 10 исследований, проведенных в Уганде, Гане, Кении, Малави, Свазиленде и Замбии (127–136). Глобальный диалог общественных групп и фокус-группы были также проведены в Бангладеш, Бурунди, Эфиопии, Мьянме и Уганде, чтобы оценить мнение людей, живущих с ВИЧ, по поводу предоставления помощи при ИППП и услуг по планированию семьи в учреждениях по борьбе с ВИЧ. В трех исследованиях оценивалось мнение поставщиков услуг здравоохранения. В целом, интеграция оказания помощи при ИППП и услуг по планированию семьи в учреждения по борьбе с ВИЧ является приемлемой и предпочтительной моделью оказания услуг как для людей, живущих с ВИЧ, так и для поставщиков этих услуг. Многие люди, живущие с ВИЧ, выразили желание получать услуги по планированию семьи в учреждениях, специализирующихся на оказании помощи при ВИЧ-инфекции.

Осуществимость

Предоставление помощи при ВИЧ и услуг служб СРЗ в виде комплексной, интегрированной помощи уже является частью национальной политики в нескольких местах с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ (137). Практическая осуществимость и модели интеграции помощи при ИППП и услуг по планированию семьи в учреждения по борьбе с ВИЧ часто зависят от конкретных условий. Эффективное внедрение комплексных услуг в национальном масштабе требует благоприятных условий, включая сотрудничество в рамках различных программ, в частности, в отношении людских ресурсов и управления поставками, поддерживающего контроля и совместного планирования, мониторинга и оценки. Основные проблемы, изложенные медицинскими работниками и руководителями программ, включают плохое ведение учета пациентов, дефицит основных препаратов, неверные представления клиентов о побочных эффектах некоторых методов контрацепции и увеличение нагрузки на работников здравоохранения, особенно в области управления базами данных.

Вопросы реализации рекомендаций

Очень важно обеспечить последующее наблюдение для женщин с ВИЧ в послеродовом периоде и их ВИЧ-экспонированным детям, как по поводу ВИЧ-инфекции, так и в рамках стандартного послеродового ухода и ухода за новорожденным. Визит первоначального последующего наблюдения для новорожденного обычно назначается одновременно с первой вакцинацией в возрасте 4-6 недель. Визит последующего наблюдения для матери в идеале следует запланировать в то же время, он должен включать послеродовое обследование, консультирование по планированию семьи, ознакомление с режимом приема АРВ-препаратов и поддержку приверженности лечению (138). Следует как можно больше поощрять оказание помощи семейного типа, при которой мать, ее ребенок и партнер получают помощь в одном и том же месте.

Оказание помощи подросткам с ВИЧ дает возможность для предоставления полной информации и услуг СРЗ, в том числе по практике безопасного секса, профилактике и лечению других ИППП, половому просвещению и услугам по планированию семьи. Вопросы секса и сексуальности должны рассматриваться в позитивном, непредвзятом ключе со всеми подростками, независимо от их ВИЧ-статуса. Модели интегрированного оказания помощи также дают возможность предоставления комплексных услуг ключевым группам населения.

6.10.5 Переход между медицинскими службами

Эффективная система оказания непрерывной помощи при ВИЧ-инфекции гарантирует, что пациенты останутся в программе лечения при переходе между различными службами здравоохранения и поставщиками медицинских услуг. Негативное воздействие на переход между медицинскими службами могут оказывать социальное отторжение и дискриминация, боязнь раскрытия своего ВИЧ-статуса новым поставщикам услуг и беспокойство или неудобства, связанные со сменой поставщиков услуг, стиля их работы и местоположения. Примеры таких изменений включают следующее: подростки, переходящие от служб педиатрической помощи к службам по оказанию медицинской помощи взрослым; беременные и женщины после родов, переходящие от служб по охране здоровья матери и ребенка к службам по борьбе с ВИЧ; пациенты, переходящие от получения помощи в больницах к учреждениям первичной медицинской помощи; пациенты, переходящие от помощи в ЛПУ к получению помощи на уровне местных сообществ; и пациенты, переходящие из исправительных учреждений к общей амбулаторной помощи. Необходимы эффективное планирование и поддержка пациентов, чтобы эти переходы происходили, по возможности, беспрепятственно.

6.11 Предоставление подростка медицинской помощи по поводу ВИЧ-инфекции

Рекомендации

- **Медицинские услуги с учетом особенностей подростков следует внедрять в программу помощи при ВИЧ-инфекции для привлечения к лечению и улучшения его результатов (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).** НОВОЕ
- Мероприятия в рамках сообществ могут улучшить приверженность лечению и удержание живущих с ВИЧ подростков в системе лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).
- Обучение медицинских работников способствует приверженности лечению и удержанию живущих с ВИЧ подростков в системе лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).
- Подросткам следует разъяснять возможные преимущества и риски разглашения своего ВИЧ-статуса другим людям и помогать принять решение о том, когда, как и кому раскрыть, при необходимости, эту информацию (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Источник: HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

Общая информация

Данное руководство рекомендуют начинать АРТ всем подросткам (10–19 лет), живущим с ВИЧ, независимо от уровня CD4-клеток и клинической стадии заболевания (см. раздел 4.3.3 «Когда начинать АРТ у подростков (10–19 лет)»). Наблюдается рост числа подростков, живущих с ВИЧ, включая тех, кто инфицирован с рождения, и тех, которые заразились ВИЧ позже, в детском и подростковом возрасте. В то время как сейчас по-прежнему недостаточно информации о состоянии здоровья в этой возрастной группе, имеющиеся данные свидетельствуют, что подростки, живущие с ВИЧ, не получают в должном объеме существующие услуги по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции и имеют значительно худший доступ к АРТ и низкие показатели охвата АРТ (139). Подростки подвержены высокому риску потери для последующего наблюдения, как до начала АРТ, так и после этого; пациенты в возрасте 15–24 лет и те, кто получает помощь по поводу ППМР ВИЧ, наиболее подвержены этому риску (140–146).

Обоснование и подтверждающие доказательства

Все подростки, включая тех, кто живет с ВИЧ, сталкиваются с серьезными препятствиями в доступе к услугам здравоохранения из-за недостаточной грамотности в вопросах охраны здоровья, трудностей с ориентированием в системах здравоохранения, юридических требований в отношении получения согласия родителей или опекуна, а также недостаточных ресурсов для прямой оплаты услуг или расходов, связанных с получением помощи (147,148). Подростки сталкиваются со значительным социальным отторжением и дискриминацией, особенно подростки из ключевых групп населения, среди которых противозаконная деятельность, такая как секс-бизнес, употребление наркотиков и гомосексуализм, еще больше усугубляет социальную изоляцию и препятствует доступу к медицинской помощи и службам поддержки (149,150).

Неудовлетворительное качество услуг также не способствует активному обращению подростков за медицинской помощью. Подростки часто считают услуги здравоохранения неприемлемыми из-за опасений по поводу конфиденциальности и негативного отношения медицинских работников (150,151,153). Система оказания помощи часто не организована для удовлетворения потребностей подростков, имеет неудобные графики обслуживания, негибкую систему записи на прием и неприветливую среду (150,151). Без достаточного внимания и поддержки подростки могут быть потеряны при переходе от служб педиатрической помощи к службам по оказанию медицинской помощи взрослым. Быстрое развитие и изменения в социальном статусе, которые происходят в подростковом возрасте, усугубляют влияние таких препятствий и могут оказать глубокое воздействие на желание подростков обращаться за медицинской помощью (151).

Учитывая особые потребности подростков, живущих с ВИЧ, им необходимы качественные комплексные услуги и помощь для поддержки доступа к медицинской помощи, удержания в программе лечения и поддержки приверженности лечению. Сюда входят психосоциальная поддержка, службы СПЗ и охраны психического здоровья (151,152). В нормативах ВОЗ по качеству медицинского обслуживания представлены полезные определения дружественных к подросткам услуг здравоохранения (Вставка 6.1) (153,154). Кроме того, были разработаны мировые стандарты качества медицинского обслуживания подростков с целью поддержания реализации рекомендаций (Вставка 6.2) (155).

Вставка 6.1. Определенные ВОЗ характеристики дружественных к подросткам услуг здравоохранения

Социальная справедливость: все подростки, не только определенные их группы, имеют возможность получить те услуги здравоохранения, в которых они нуждаются.

Доступность: подростки имеют возможность получить предоставляемые услуги.

Приемлемость: услуги здравоохранения предоставляются таким образом, чтобы оправдать ожидания подростков.

Соответствие: предоставляется именно та услуга здравоохранения, в которой нуждаются подростки.

Эффективность: нужные услуги здравоохранения предоставляются должным образом и положительно влияют на здоровье подростков.

Был проведен систематический обзор (156), в котором оценивалась эффективность дружественных к подросткам с ВИЧ услуг здравоохранения в сравнении со стандартным оказанием помощи. Из-за ограниченного количества имеющихся данных, обзор был расширен за счет включения общей популяции подростков и молодых людей в возрасте до 24 лет (включительно). Дружественные к подросткам услуги здравоохранения были определены в соответствии с характеристиками ВОЗ и международными стандартами качества услуг здравоохранения для подростков. Были выявлены одиннадцать рандомизированных контролируемых исследований (157–167) и восемь наблюдательных исследований (168–175), проведенные в четырех из шести регионов ВОЗ. Четыре исследования были сосредоточены на подростках, живущих с ВИЧ; остальные были посвящены службам СПЗ, профилактике ВИЧ, психическому здоровью, сахарному диабету, общему состоянию здоровья и отказу от курения. Все исследования включали две или более характеристики ВОЗ, а также международные стандарты качества услуг здравоохранения для подростков. Только одно исследование включало все характеристики ВОЗ, и ни одно исследование не рассматривало все международные стандарты.

Молодые люди, получающие дружественные к подросткам услуги здравоохранения, по сравнению со стандартной медицинской помощью, показали небольшие, но значительные улучшения различных исходов, в том числе в состоянии здоровья (более низкое число беременностей); обращении за

медико-санитарной помощью (обращения в службы по охране психического здоровья, консультирование и тестирование на ВИЧ и амбулаторные посещения); освоении (тестирование на ВИЧ); знаниях (информация о том, как передаются ВИЧ и ИППП, о предупреждении беременности и сексуальном здоровье); отношении (к сексу и тестированию на ВИЧ); безопасном сексе (использование презервативов); самоэффективности (использование презервативов или самостоятельное лечение диабета); и приемлемости услуг. Не отмечено каких-либо отличий в отношении здорового образа жизни или качества жизни. Среди ВИЧ-инфицированных молодых людей, получающих дружественные к подросткам медицинские услуги, по сравнению со стандартной медицинской помощью, наблюдались небольшие, но значимые улучшения в отношении краткосрочного снижения вирусной нагрузки и долгосрочного соблюдения режима АРТ. Общее качество доказательств является низким. Несмотря на низкое качество доказательств была дана сильная рекомендация, учитывая многообещающее улучшение исходов, опыт существующих программ, а также доказательства осуществимости и приемлемости конечными пользователями.

Затраты и экономическая эффективность

Каких-либо исследований по оценке потребности в ресурсах или экономической эффективности дружественных к подросткам медицинских услуг в рамках предоставления помощи при ВИЧ-инфекции не проводилось. Тем не менее, исследование по моделированию расходов и ретроспективный анализ затрат на дружественные к подросткам услуги здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода показали, что, хотя и требуются дополнительные ресурсы для обеспечения качественных медицинских услуг, дружественных к подросткам, инвестиции для реализации и расширения масштабов этих услуг – в частности, комплексных услуг – по всей видимости, имеют ценность и влияние на подростков (176,177).

Социальная справедливость и приемлемость

Дружественные к подросткам подходы призваны обеспечить то, что все подростки получают медицинские услуги, в которых они нуждаются, что имеются правила и процедуры, облегчающие предоставление медицинских услуг подросткам, и что все поставщики медицинских услуг обращаются с подростками с одинаковым вниманием и уважением, независимо от их ВИЧ-статуса, поведения или других характеристик.

С целью подготовки к разработке этих руководств была проведена глобальная консультация с участием 470 молодых людей, живущих с ВИЧ, и ситуационный анализ более 200 объектов в Африканском регионе ВОЗ (150,178). Также рассматривались дополнительные данные, полученные в двух неопубликованных международных долгосрочных качественных исследованиях с участием 147 подростков, живущих с ВИЧ (179).

Ключевые темы приемлемости и предлагаемые стратегии для оптимизации предоставления услуг сосредоточены на мобилизующей и ориентированной на конкретные решения информации и поддержке; возможностях для открытого и честного обсуждения; развитии способностей раскрытия СРЗ и ВИЧ-статуса с раннего возраста; комплексной помощи, направленной и на другие проблемы, помимо ВИЧ, включая поддержку подростков из ключевых групп населения; гибкий график посещения клиники без ущерба для занятий в школе; бесплатной помощи ближе к дому и услугах на уровне местного сообщества; выделенных часов и мест для подростков; мероприятиях и услугах, осуществляющихся при участии сверстников; и рабочих кадрах, компетентных в оказании помощи подросткам.

Осуществимость

Была изучена практическая осуществимость дружественных к подросткам услуг здравоохранения как на уровне программ, так и на уровне лечебных учреждений. В ситуационном анализе учреждений оценивалось доступность соответствующих услуг по оказанию подросткам медицинской помощи при ВИЧ-инфекции (181). Тридцать пять процентов учреждений сообщили, что прием пациентов подросткового возраста ведется отдельно от взрослых и/или детей посредством использования выделенного времени в расписании, персонала или помещений. Ситуационный анализ

государственной клиники, проводящей АРТ, в провинции Квазулу-Натал в Южной Африке показал, что предоставление дружественных подросткам услуг здравоохранения в учреждении, оказывающем помощь при ВИЧ-инфекции, выполнимо на практике. Хотя финансовые издержки были небольшими, следует уделить внимание привлечению заинтересованных сторон, в том числе подростков, а также тренингам, рассчитанным на подростков, минимальной ротации поставщиков услуг и достаточному времени для планирования реорганизации оказания услуг. Опрос руководителей программ по борьбе с ВИЧ отметил нехватку надлежащим образом подготовленных поставщиков медицинских услуг, а также необходимость улучшения подготовки служб здравоохранения в качестве ключевых проблем в оказании подросткам медицинской помощи по поводу ВИЧ-инфекции (180).

Опыт работы в Зимбабве определил ряд требований для расширения масштаба дружественной к подросткам медицинской помощи при ВИЧ-инфекции. К ним относятся национальные, многосекторальные, скоординированные меры; правила и руководства, учитывающие потребности подростков; целенаправленное вовлечение подростков; обучение и постоянное наставничество поставщиков медицинских услуг; укрепление систем местных сообществ; взаимодействие общественных мероприятий с медицинскими учреждениями; и национальная система мониторинга и оценки с детализацией и четкими указаниями для подростков.

Вопросы реализации рекомендаций

Международные стандарты качества оказания медицинской помощи подросткам предоставляют методику внедрения услуг здравоохранения для подростков (Вставка 6.2) (152). В стандартах очерчен желаемый уровень медицинской помощи и действия, которые следует предпринять для соответствия этим стандартам.

Дальнейшие действия по внедрению стандартов на национальном, региональном и внутриучрежденческом уровнях изложены в руководстве по реализации (158). Эти стандарты и действия относятся к оказанию подросткам медицинской помощи при ВИЧ-инфекции.

Вопросы реализации рекомендаций, относящихся к ВИЧ, включают следующее:

- координация подходов к предоставлению медицинской помощи при ВИЧ-инфекции со стандартами ВОЗ и национальными стандартами дружественных к подросткам услуг здравоохранения, протоколами и мероприятиями;
- включение реализации дружественных к подросткам подходов в системы мониторинга и контроля медицинского обслуживания при ВИЧ-инфекции;
- обеспечение профессиональной подготовки, научных исследований и возможностей для личного развития медицинским работникам, предоставляющим лечение и уход подросткам с ВИЧ-инфекцией;
- привлечение поставщиков услуг, подростков и других заинтересованных сторон для определения приемлемых и осуществимых мероприятий;
- реализация дружественных к подросткам подходов к оказанию услуг здравоохранения во всех службах по борьбе с ВИЧ, используемых подростками, включая дородовую помощь для беременных подростков, живущих с ВИЧ;
- установление связей и путей направления пациентов в другие учреждения для обеспечения комплексного непрерывного ухода, особенно при переходе от педиатрической помощи к оказанию медицинской помощи по поводу ВИЧ-инфекции взрослым пациентам;
- обращение к потребностям и уязвимым сторонам подростков из ключевых групп населения (181).

Вставка 6.2. Международные стандарты качества оказания медицинских услуг подросткам

| | |
|---|---|
| Медицинская грамотность подростков | Стандарт 1. Медицинское учреждение внедряет системы, обеспечивающие осведомленность подростков о своем здоровье и о том, где и когда можно получить медицинское обслуживание. |
| Общественная поддержка | Стандарт 2. Медицинское учреждение внедряет системы, обеспечивающие осознание родителями, опекунами и другими членами местного сообщества и общественных организаций ценности предоставления медицинских услуг подросткам и поддержку предоставления и использования этих услуг подростками. |
| Надлежащий пакет услуг | Стандарт 3. Медицинское учреждение предоставляет пакет информационных, консультационных, диагностических услуг, а также лечение и уход, которые удовлетворяют потребностям всех подростков. Услуги предоставляются как в самом учреждении, так и путем направления в другие службы здравоохранения, взаимодействия с ними и информационно-просветительской работы. |
| Квалификация поставщиков медицинских услуг | Стандарт 4. Поставщики медицинских услуг демонстрируют техническую грамотность, требуемую для предоставления эффективной медицинской помощи подросткам. И медицинские работники и вспомогательный персонал уважает, защищает и осуществляет права подростков на информацию, неприкосновенность частной жизни, конфиденциальность, отсутствие дискриминации, непредвзятое отношение и внимание. |
| Характеристики медицинского учреждения | Стандарт 5. Медицинское учреждение имеет удобные часы работы, гостеприимную и чистую обстановку и соблюдает неприкосновенность частной жизни пациентов и конфиденциальность. В нем имеется оборудование, медикаменты, расходные материалы и техника, необходимые для эффективного предоставления услуг подросткам. |
| Социальная справедливость и отсутствие дискриминации | Стандарт 6. Медицинское учреждение предоставляет качественное обслуживание всем подросткам, независимо от их платежеспособности, возраста, пола, семейного положения, уровня образования, этнического происхождения, сексуальной ориентации или других характеристик. |
| Оптимизация данных и улучшение качества | Стандарт 7. Медицинское учреждение собирает, анализирует и использует данные о потреблении услуг и качестве обслуживания, с разбивкой по возрасту и полу, для повышения качества оказания услуг. Вклад персонала медицинского учреждения в непрерывное улучшение качества оказания услуг всячески поддерживается. |
| Участие подростков | Стандарт 8. Подростки участвуют в планировании, мониторинге и оценке услуг здравоохранения и в принятии решений, касающихся вопросов оказания помощи им самим, а также в некоторых соответствующих аспектах предоставления услуг. |

Источник: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/en

Дополнительные методические материалы

Adolescent HIV testing, counselling and care: implementation guidance for health providers and planners. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-testing-counselling/en).

HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

Global standards for quality health-care services for adolescents: a guide to implement a standards-driven approach to improve the quality of health-care services for adolescents. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/en).

Interagency Working Group on Key Populations: technical brief series on young key populations (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/hiv-young-msm/en>).

Основные пробелы в научных исследованиях

Исследования должны способствовать лучшему пониманию того, как реализовать оказание дружественных к подросткам медицинских услуг на программном уровне, и оценить экономическую эффективность этих подходов в сфере медицинской помощи при ВИЧ-инфекции в странах с низким и средним уровнем дохода. При исследовании оказания услуг, в которых нуждаются подростки, живущие с ВИЧ, следует изучить минимальный пакет услуг; модели предоставления услуг на различных уровнях, в том числе для ключевых групп населения и беременных подростков, живущих с ВИЧ; интеграцию СРЗ в службы по оказанию АРТ для подростков; меры по поддержанию безопасного раскрытия информации о ВИЧ-статусе; медицинскую грамотность; меры в отношении психического здоровья; а также влияние обучения поставщика медицинских услуг и мер взаимной поддержки.

6.12 Улучшение качества оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции

Общая информация

В этом разделе представлены краткие рекомендации для руководителей программ и поставщиков медицинских услуг по улучшению качества оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции. Они сосредоточены на ключевых принципах, подходах и мероприятиях, касающихся методов контроля качества (КК) и улучшения качества (УК) на основе практики реализации программы. Программы по борьбе с ВИЧ также должны быть инновационными в плане решения местных проблем и направлены на оптимизацию мониторинга программы и повседневное использование программных данных с целью повышения качества услуг. Качество медицинского обслуживания обозначает, что услуги должны быть эффективными в достижении желаемых показателей состояния здоровья, и что методы работы служб здравоохранения должны быть социально ориентированы и безопасны (182). В опубликованной ВОЗ *Глобальной стратегии предоставления комплексных медицинских услуг, ориентированных на нужды людей* излагается стратегия и содержится обзор фактических данных и норм надлежащей практики (183,184). Стратегии по улучшению качества оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции необходимы как на уровне управления программой, так и на уровне учреждения здравоохранения и местного сообщества, где предоставляется медицинская помощь при ВИЧ-инфекции (185). Если какая-либо мера предполагает достижение желаемых показателей состояния здоровья, она должна быть основана на доказательствах высокого качества и достигать такого уровня покрытия, который приносит желаемые результаты на уровне всего населения.

Обоснование повышения качества оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции

Качественная медицинская помощь означает, что люди, живущие с ВИЧ, получают помощь, необходимую им для поддержания своего здоровья и качества жизни. В отношении программ по борьбе с ВИЧ и поставщиков медицинских услуг, качественная медицинская помощь при ВИЧ-инфекции повышает эффективность и результативность программы. В отношении лиц, определяющих политику, а также финансирующих организаций, качественная медицинская помощь является важным условием для поддержания здоровья на уровне населения и обеспечения оптимального использования имеющихся ресурсов.

Программы по борьбе с ВИЧ должны планировать предоставление качественной медицинской помощи при ВИЧ-инфекции с самого начала путем включения стандартов качества в национальную политику, стратегический план, стратегические информационные принципы, планы практических действий и планы по предоставлению услуг. Качество медицинской помощи не следует рассматривать как дополнение к обычным услугам в сфере борьбы с ВИЧ или как краткосрочный проект, направленный на решение проблем с реализацией и заполнение пробелов; она должна быть включена в повседневную деятельность на всех уровнях, от оказания услуг до национального управления программами.

Глобальная стратегия ВОЗ по предоставлению комплексных медицинских услуг, ориентированных на нужды

Опубликованная ВОЗ *глобальная стратегия по предоставлению комплексных медицинских услуг^a, ориентированных на нужды людей^b* отражает фундаментальные изменения в понимании того, как должны финансироваться, регулироваться и предоставляться услуги здравоохранения. Без социально-ориентированного, комплексного подхода к предоставлению услуг здравоохранение будет становиться все более фрагментированным, неэффективным и нерациональным. Стратегия предполагает, что все люди имеют доступ к услугам здравоохранения, предоставляемым таким образом, который отвечает их потребностям, и эти услуги являются справедливыми, безопасными, эффективными, действенными, своевременными и приемлемого качества.

В рамках предоставления медицинской помощи при ВИЧ-инфекции социально-ориентированная помощь включает следующее:

- развитие навыков медицинских работников по эффективному общению с людьми;
- предоставление информации и оказание поддержки людям в принятии информированных решений, активном участии в своем собственном лечении и самостоятельных действиях;
- возможность предложить пациенту систему записи на прием и приемлемую частоту посещений;
- сокращение времени ожидания во время посещений медицинского учреждения для клинических консультаций, получения лекарственных препаратов или диагностических процедур;
- координация оказания помощи, когда людям требуются услуги нескольких служб (например, лечение туберкулеза и ВИЧ, семейно-ориентированная помощь); и
- предоставление необходимых и надлежащих комплексных интегрированных услуг.

^a Социально-ориентированная медицинская помощь предполагает такой подход к услугам, при котором осознанно воспринимаются интересы отдельных лиц, семей и сообществ, и они выступают в качестве участников, а также бенефициаров надежных систем здравоохранения, гуманно и всесторонне отвечающих их потребностям и предпочтениям. Социально-ориентированная медицинская помощь предполагает наличие у людей образования и поддержки, в которых они нуждаются, чтобы принимать решение и участвовать в своем собственном лечении. Она сосредоточена на потребностях и ожиданиях людей, а не на болезни.

^b Комплексные услуги в области здравоохранения представляют собой медицинские услуги, которые регулируются и предоставляются таким образом, чтобы гарантировать, что люди непрерывно получают услуги по укреплению здоровья, профилактике заболеваний, диагностике, лечению, ведению заболеваний, реабилитации и паллиативной помощи на разных уровнях и участках медицинской помощи в рамках системы здравоохранения, в соответствии с их потребностями на протяжении всей своей жизни.

Источник: WHO global strategy on people-centred and integrated health services (<http://www.who.int/service-delivery/safety/areas/people-centred-care/en>).

ВОЗ, участниками рамочной консультации по вопросам повышения качества медицинской помощи при ВИЧ-инфекции и членами оперативной группы по разработке рекомендаций были разработаны следующие нормы надлежащей практики в отношении медицинских услуг по поводу ВИЧ, которые отражают более широкую глобальную стратегию ВОЗ по оказанию комплексных медицинских услуг, ориентированных на нужды людей (187).

НОВОЕ

Нормы надлежащей практики

Программы по борьбе с ВИЧ должны:

- предоставить социально-ориентированную медицинскую помощь, которая сосредоточена и организована вокруг потребностей охраны здоровья, предпочтений и ожиданий людей и сообществ, отстаивая достоинство личности и уважение, особенно в отношении уязвимых групп населения, а также привлекать и поддерживать людей и их семьи, чтобы они принимали активное участие в собственном лечении путем принятия обоснованных решений;
- своевременно предлагать безопасные, приемлемые и соответствующие нуждам клинические и иные услуги с целью снижения заболеваемости и смертности, связанных с ВИЧ-инфекцией, а также улучшать показатели состояния здоровья и качество жизни в целом; и
- содействовать рациональному и эффективному использованию ресурсов.

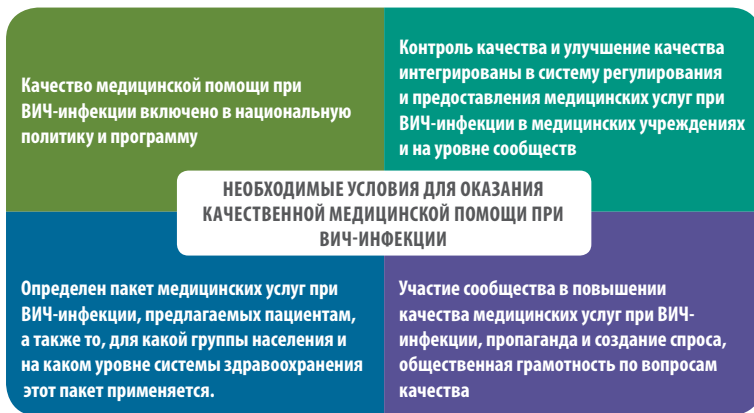
Компоненты контроля качества и улучшения качества

УК - это процесс повышения качества обслуживания и помощи посредством повседневного использования программных данных и данных о пациентах. Некоторые контекстные факторы, например, лидерство и работа в команде, также оказывают внимание на качество медицинской помощи при ВИЧ-инфекции. Руководителям программ и поставщикам услуг здравоохранения необходимо постоянно контролировать качество медицинской помощи при ВИЧ-инфекции (рис. 6.2). Это может быть сделано путем сравнения принимаемых мер с установленными стандартами, анализа и использования регулярно собираемых данных на уровне медицинского учреждения и консультации с потребителями услуг или сообществами по поводу потребностей, ценностей и предпочтений в отношении медицинской помощи, которую они получают. Некоторые меры по повышению качества требуют проведения более масштабных мероприятий на уровне системы в целях обеспечения устойчивого улучшения. Например, проведение АРТ на уровне местных сообществ, сортировка пациентов с целью сокращения времени ожидания клиентов для получения клинической консультации и привлечение непрофессиональных медработников для обучения пациентов и консультирования, все эти меры требуют поддерживающей программы и ресурсов для последовательной реализации. Уроки, полученные в процессе УК предоставления медицинской помощи по поводу ВИЧ-инфекции и ее регулирования должны учитываться в последующей разработке политики, программы и процессе планирования.

Необходимые условия для улучшения качества

Программы по борьбе с ВИЧ должны предоставить национальную систему повышения качества медицинских услуг по поводу ВИЧ-инфекции. Эта система должна также содействовать ответственности и мобилизации ресурсов на различных уровнях системы здравоохранения. Интеграция качественной медицинской помощи при ВИЧ-инфекции в национальную политику и стратегические планы может также способствовать сотрудничеству с другими программами здравоохранения и заинтересованными сторонами, в том числе профессиональными ассоциациями, финансирующими организациями, научно-исследовательскими институтами, сообществами и коллективами людей, живущих с ВИЧ. Национальная система должна также привлечь внимание к потребностям социально отчужденных лиц или групп, решить вопрос с ресурсами, необходимыми для работы с группами населения, не получающими в должном объеме медицинские услуги, и учесть потенциал работников здравоохранения для восполнения пробелов в качестве оказания услуг. Комплексные мероприятия по повышению качества оказания медицинской помощи должны включать в себя как КК, так и УК. На рис. 6.2 обобщены необходимые условия для предоставления высокого качества медицинской помощи при ВИЧ-инфекции.

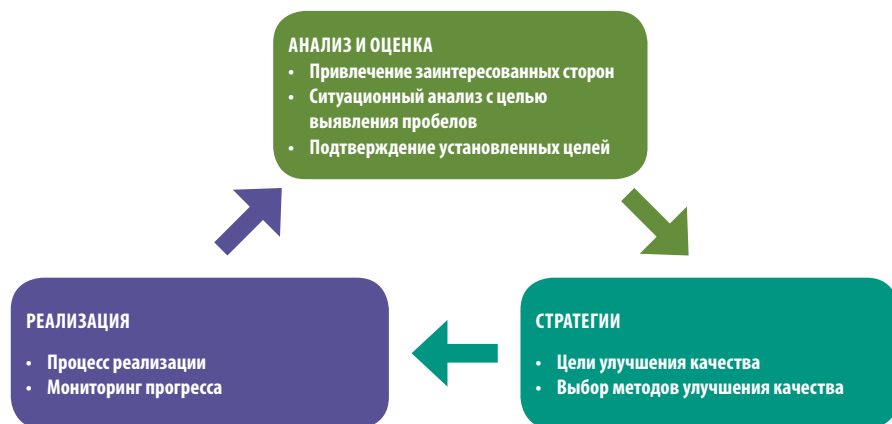
Рис. 6.2. Ключевые необходимые условия для оказания качественной медицинской помощи при ВИЧ-инфекции



Несколько ключевых соображений, касающихся интеграции УК медицинской помощи при ВИЧ-инфекции в национальную политику, программы и стратегические планы приведены ниже.

- Обеспечить участие заинтересованных сторон, включая коллективы людей, живущих с ВИЧ, сообщества и медицинских работников, для обеспечения общего понимания вопроса о повышении качества медицинских услуг при ВИЧ-инфекции и эффективного использования ресурсов.
- Определить элементы национальной политики и стратегий для решения проблемы качества медицинских услуг при ВИЧ-инфекции и связанного с ВИЧ социального отторжения и его влияния на доступ к медицинской помощи при ВИЧ-инфекции.
- Уделить первостепенное внимание стратегии по обеспечению КК и УК оказания медицинских услуг при ВИЧ-инфекции (рис. 6.3).
- Определить на национальном уровне согласованность ключевых показателей и требований к отчетности для контроля качества медицинской помощи при ВИЧ-инфекции.
- Определить роли и обязанности заинтересованных сторон на различных уровнях системы здравоохранения в повышении качества медицинских услуг при ВИЧ-инфекции.
- Выделить ресурсы для разработки механизмов поддержки УК; для управляющих и информационных систем отчетности, мониторинга и улучшения качества медицинских услуг при ВИЧ-инфекции; а также для согласования производительности с внедрением основанных на фактических данных норм надлежащей практики.
- Включить высококачественное, социально-ориентированное предоставление медицинских услуг при ВИЧ-инфекции в принципы, ценности и стратегии национальной политики и стратегического плана по борьбе с ВИЧ.
- Установить в национальных руководствах стандарты оказания медицинской помощи при ВИЧ на основании фактических данных посредством определения пакета медицинских услуг при ВИЧ-инфекции, который будет предлагаться, а также то, для какой группы населения, географического расположения и на каком уровне системы здравоохранения этот пакет будет применяться.
- Организовать национальную систему мониторинга для постоянного УК медицинских услуг при ВИЧ-инфекции и гарантировать, что практика оказания медицинской помощи соответствует национальным руководствам и стандартам, основанным на фактических данных.

Рис. 6.3. Процесс построения стратегии постоянного улучшения качества



6.13 Системы управления закупками и поставками медицинской продукции для лечения ВИЧ

6.13.1 Обзор

В этом разделе представлено оперативное руководство по управлению закупками и поставками (УЗП), с акцентом на том, как системы УЗП могут реагировать на новые рекомендации, содержащиеся в этих руководствах. Всестороннее консультирование по вопросам общего управления системами УЗП легко доступно в существующих публикациях и учебных материалах. Ссылки на соответствующие публикации и материалы предоставлены в конце этого раздела.

Главной задачей системы УЗП является поддержка национальной политики посредством достаточной и постоянной доступности наиболее эффективных, термостабильных форм АРВ-препаратов с фиксированными дозами и гарантированного качества, диагностических средств и других расходных материалов в местах оказания медицинских услуг, в нужных объемах, по наименьшей возможной цене и своевременно.

Новая рекомендация гласящая, что АРТ следует начинать у всех людей, живущих с ВИЧ, независимо от уровня CD4, потребует комплексного национального стратегического реагирования, которое учтет все имеющиеся ресурсы и позволит создать надежные системы УЗП на всех уровнях системы здравоохранения. Кроме того, тот факт, что все люди, живущие с ВИЧ, должны получать АРТ, ускорит расширение масштабов программ по проведению АРТ. Менеджеры по закупкам и руководители программ по проведению АРТ должны работать вместе, чтобы гарантировать, что национальная система поставок прогнозирует, закупает и распределяет АРВ-препараты и других товары медицинского назначения в количествах, необходимых для удовлетворения растущего спроса на национальном уровне и достижения цели стратегии «90-90-90».

Хотя в данном руководстве не содержится каких-либо серьезных изменений в схемах АРТ, новые препараты рекомендуется применять в качестве компонентов альтернативного режима лечения, что может серьезно повлиять на УЗП.

6.13.2 Вопросы реализации рекомендаций

Большинству национальных программ по борьбе с ВИЧ нужно будет планировать поэтапный подход к принятию новых рекомендаций, в частности, по назначению АРТ всем людям, живущим с ВИЧ, и введению доконтактной профилактики (ДКП) для тех групп населения, которые наиболее подвержены риску ВИЧ-инфекции. Там, где программные ресурсы уже истощены, незапланированное принятие этих новых рекомендаций с одновременным увеличением спроса на лекарства и средства диагностики может привести к исчерпанию запасов и дисбалансу.

Проблемы и возможности, связанные с внедрением новых рекомендаций ВОЗ, включают следующее:

- отбор продукции;
- Количественная оценка и прогнозирование спроса;
- Планирование и осуществление закупок, включая доставку и заблаговременный заказ продукции;
- способность глобальных поставок справиться с ростом глобального спроса;
- хранение и распространение, включая логистические ограничения;
- мониторинг потребления и изменений спроса;
- частота получения АРВ-препаратов;
- обмен информацией между заинтересованными сторонами на разных уровнях;
- затраты и возможности для экономии средств;
- срок хранения АРВ-препаратов;
- риск исчерпания запасов, если объемы закупок не соответствуют спросу; и
- риск истечения срока хранения медицинской продукции, если количество закупок было завышено.

Национальные программы по борьбе с ВИЧ должны рассмотреть вопрос о создании рабочей группы заинтересованных сторон для разработки плана решения этих вопросов с участием лиц, определяющих политику в области здравоохранения, исполнителей, специалистов по УЗП, представителей руководства центральных магазинов медицинских товаров и министерства финансов.

Отбор фармацевтической и диагностической продукции

- Медицинская продукция должна отбираться в соответствии с национальными руководствами по проведению АРТ и потребностями программы.
- Национальные руководства по проведению АРТ должны дать указания относительно альтернативных схем лечения в случае появления токсических эффектов, неэффективности лечения или исчерпания запасов (например, лопинавир/ритонавир [LPV/r] или Атазанавир (ATV)/r; ламивудин (ЗТС)-содержащие препараты или эмтрицитабин (FTC)-содержащие препараты).
- Рекомендуются, чтобы общее количество схем лечения АРВ-препаратами быть сведено к минимуму с целью оптимизации лечения и снабжения. По данным опросов, проведенных ВОЗ в разных странах в 2015 г., 30% из опрошенных стран используют более 10 различных схем лечения АРВ-препаратами первого ряда у взрослых и подростков.
- Перед включением новой продукции в национальные перечни основных лекарственных средств следует проверить наличие регистрации и статус интеллектуальной собственности, чтобы гарантировать, что продукт может быть импортирован.

- Если выбранный АРВ-препарат отсутствует в национальном перечне и/или не зарегистрирован в стране, руководители программ по борьбе с ВИЧ должны связаться с национальным органом по регулированию лекарственных средств и требовать, чтобы этот препарат был включен в перечень и зарегистрирован. Фармацевтические компании также несут ответственность за регистрацию своей продукции в тех странах, где они ее продают.
- Те препараты, которые ВОЗ более не рекомендует применять в каких-либо схемах лечения АРВ-препаратами, следует удалить из национальных руководств по проведению АРТ и перечня основных лекарственных средств, а также запланировать переход пациентов к более эффективным схемам лечения, используя существующие запасы сообразно обстоятельствам.
- Внедрение новых рекомендаций одновременно с прогнозированием, закупками и планированием распределения позволит свести к минимуму как потери продукции, которая выводится из употребления, так и вероятность дефицита новых рекомендованных средств.
- Национальный перечень лекарственных средств следует оптимизировать в отношении детских лекарственных форм АРВ-препаратов в соответствии с подробным руководством по предпочтительной педиатрической медицинской продукции, представленной в разработанной Межучрежденческой целевой группой (МЦГ) Фармакологическом перечне оптимальных педиатрических АРВ-препаратов, доступном по адресу: <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/05/Updated-Formulary-04012015.pdf>.

Количественная оценка и прогнозирование спроса

Для оценки объема продукции, требуемой для удовлетворения потребностей программы, руководителям УЗП необходимо знать следующее:

- количество пациентов, получающих лечение, с разбивкой по возрастным группам;
- схемы лечения АРВ-препаратами, используемые этими пациентами;
- предполагаемые изменения в схемах лечения АРВ-препаратами, при наличии таковых;
- ожидаемые темпы наращивания масштабов лечения, то есть увеличение количества пациентов по каждому режиму в течение определенного периода времени;
- число экспресс-тестов, необходимых для выявления людей с ВИЧ, в соответствии с масштабными целями;
- прогнозируемое потребление ДКП; и
- частота получения пациентами АРВ-препаратов.

Процесс количественной оценки потребностей может быть весьма сложным. Нормы надлежущей практики предполагают, что количественная оценка должна проводиться ежегодно, с перспективой, по крайней мере, на два года и ежеквартальным или полугодовым пересмотром, чтобы определить, нужны ли какие-либо существенные корректировки в сторону уменьшения или увеличения. При условии достаточных финансовых ресурсов руководители УЗП в таком случае могут заранее планировать и размещать долгосрочные заказы, что дает достаточную гибкость для корректировки потенциальных изменений при расширении масштабов, переходе на другую схему лечения и/или других непредвиденных событиях, влияющих на потребление продукции.

После проведения количественной оценки спроса на определенный период менеджеры по закупкам должны разработать план поставок, который принимает во внимание следующее:

- объем продукции, в зависимости от месячного спроса, имеющийся в настоящее время;
- имеющиеся заказы, которые еще предстоит выполнить поставщикам;
- бюджет для новых заказов;

- объем новых заказов, необходимых для удовлетворения прогнозируемого спроса, в том числе для обеспечения резервного запаса; и
- требуемые сроки поставок новых партий.

Рекомендуется, чтобы этот процесс планирования поставок проводился ежеквартально или каждые полгода с учетом изменений спроса и любых задержек поставок продукции от поставщиков.

Закупки

Для эффективных закупок приемлемых по цене АРВ-препаратов и диагностических средств гарантированного качества требуется единая и согласованная система закупок. Закупки должны проводиться на основе отбора требуемой продукции и прогнозирования потребностей с учетом таких аспектов, как объем потребления препаратов, расширение служб, введение новых и ликвидация старых лекарственных форм, а также выполнение новых рекомендаций. Для того чтобы закупки носили оптимальный характер, следует использовать прозрачные процедуры и ввести в действие систему контроля качества закупок, хранения и распределения высококачественных фармацевтических и диагностических средств и других продуктов медицинского назначения.

Национальные программы закупок должны:

- предусматривать, чтобы партнеры, поддерживающие национальную программу борьбы с ВИЧ, укрепляли системы УЗП и объединяли закупки АРВ-препаратов и диагностических средств;
- рассмотреть вопрос о присоединении к другим структурам совместных закупок, чтобы повысить экономию за счет увеличения объемов и свести к минимуму риск длительных сроков поставки, наблюдаемых при заказах небольшого объема (препаратов второго ряда и педиатрической АРТ);
- установить согласованные спецификации для отдельных видов продукции, чтобы обеспечить общую основу для конкуренции закупок, стандартов КК продукции, а также каких-либо индивидуальных особенностей, таких как упаковка или идентификация с особыми требованиями, которые, вероятно, приведут к повышению цены;
- использовать конкурентный процесс, чтобы обеспечить соотношение цены и качества;
- заключить долгосрочные рамочные контракты, в соответствии с которыми размещаются срочные заказы на товары регулярного и многократного спроса, такие как лекарственные препараты и средства диагностики. Это позволит сократить расходы на закупки, а также время, затраченное на определение необходимости выполнения заказа, и поможет наладить сотрудничество между покупателями (руководителями национальных закупок) и продавцами (поставщиками);
- по возможности, применять стратегию закупок у нескольких поставщиков для поддержки здорового рынка и во избежание зависимости от одного поставщика; эта стратегия также обеспечит гибкость в периоды ограничений со стороны ресурсов или в тех случаях, когда отдельные поставщики сталкиваются с производственными или логистическими трудностями, которые приводят к задержкам поставок;
- использовать базы данных, находящиеся в открытом доступе, для получения информации о ценах и поддержания конкуренции; и
- следовать принципам, описанным в межучрежденческом руководстве Организации Объединенных Наций по лекарственным средствам, предоставляемым на безвозмездной основе, и модели системы обеспечения качества закупок (MQAS) B03 (186).

Национальные программы по борьбе с ВИЧ должны учитывать, что другие страны и программы будут заказывать те же самые или аналогичные лекарственные формы в то же самое время, и производители уже могут иметь заказы на имеющуюся в настоящий момент продукцию, возможно, и на несколько месяцев вперед. Работая со своими поставщиками, менеджеры по закупкам смогут размещать свои заказы в соответствии с согласованными объемами и графиками поставок.

Консультации по вопросам текущей продукции и каких-либо существующих ограничений и возможностей в области поставок могут быть также предоставлены организациями и контактными лицами, перечисленными в конце этой главы (см. раздел 6.13.6 «Полезные ресурсы для УЗП»).

Хранение и распределение

Надлежащее хранение и распределение лекарственных и диагностических средств и других материалов, имеющих отношение к ВИЧ-инфекции, имеет очень важное значение. Рекомендация по назначению АРТ людям с ВИЧ, независимо от уровня CD4-клеток, значительно увеличит объемы продукции и повысит требования к хранению и распределению. Странам может быть необходимо спланировать строительство новых общественных объектов или рассмотреть альтернативные варианты, в том числе привлечение дополнительных ресурсов за счет аутсорсинга объектов частного сектора, при условии, что они подходят для хранения фармацевтических препаратов. Ни один из этих вариантов не является быстрым решением проблемы; заключение договоров с частными поставщиками может занять несколько месяцев, требуемых, чтобы завершить соответствующие торги, подписать контракт и обеспечить КК поставщиков, прежде чем имеющиеся объекты могут быть использованы. Страны могут также изучить возможность использования существующих параллельных систем, например, объектов холодильной цепи в рамках программ иммунизации, для продукции, требующей поддержания температурного режима.

Системам УЗП следует принять во внимание планируемые программные изменения в предоставлении услуг, связанные с частотой клинических визитов и количеством точек, где пациенты получают АРВ-препараты. Например, получение АРВ-препаратов стабильными пациентами на уровне сообщества и тестирование на ВИЧ на уровне местных сообществ может добавить еще одно звено в локальную систему снабжения и, возможно, увеличит количество АРВ-препаратов и диагностических средств, которые будут закуплены и распределены. Если какие-либо изменения оказывают положительное влияние на количество продукции, остающейся на каждом уровне, в том числе у пациента, то необходимо учитывать срок годности АРВ-препаратов. Например, наиболее распространенные АРВ-препараты первого ряда в настоящее время имеют срок хранения только 24 месяца, а многие экспресс-тесты имеют срок хранения от 12 до 18 месяцев, что может повлиять на планы хранения и распределения.

Планы организации хранения и распределения должны включать:

- КК продукции при получении на складе;
- надежные складские помещения, подходящие для фармацевтических препаратов;
- хранение в холодильниках продукции, требующей поддержания температурного режима;
- рационализацию числа уровней хранения, чтобы уменьшить длину цепочки поставок;
- системы учета запасов с соответствующими максимальными и минимальными уровнями, которые являются точкой подачи повторных заказов;
- упорядоченную структуру распределения продукции по лечебным учреждениям, с повышенной частотой поставок меньшего объема, помогающих более эффективно использовать имеющееся ограниченное пространство и возможности распределения; и
- регулярную отчетность лечебных учреждений для мониторинга использования и выявления изменений в прогнозируемых моделях потребления, чтобы избежать риска избыточных запасов (которые можно перераспределить, чтобы избежать истечения срока хранения) или истощения запасов.

Организация надежного снабжения для обеспечения гибкости программ и во избежание истощения запасов и истечения срока годности продукции медицинского назначения

Очень важно не допускать истощения запасов, чтобы избежать перерывов в лечении и не препятствовать достижению целей АРТ. Чтобы избежать риска истощения запасов рекомендуются следующие действия.

- Должно быть налажено тесное взаимодействие с руководителями программ по борьбе с ВИЧ и лицами, определяющими политику, для полного понимания запланированного развития в направлении цели «лечить всех». Руководители программ и клиницисты должны согласовать сроки начала лечения для новых пациентов, чтобы гарантировать, что необходимые препараты имеются в наличии. Проведение лечения большему, чем планировалось, числу новых пациентов истощит запасы и вызовет повышенный риск полного их исчерпания; а лечение меньшего числа пациентов приведет к риску затоваривания и потере продукции в связи с истечением срока хранения лекарственных препаратов.
- Необходимо четкое понимание последствий для цепочки поставок со стороны любых предполагаемых изменений в модели предоставления услуг (например, распределения АРВ-препаратов на уровне местных сообществ).
- Важно добиться того, чтобы система снабжения АРВ-препаратами и диагностическими средствами - особенно система их распространения и распределения продукции по учреждениям - отражала географию эпидемии ВИЧ-инфекции.
- Новые пациенты должны начинать лечение по предпочтительной схеме первого ряда, при отсутствии клинических противопоказаний.
- Количественная оценка и порядок заказов должны включать периодически сменяющийся резервный запас для компенсации ошибок в прогнозировании и возможных задержек в поставках. Рекомендуется, чтобы резервный запас был частью нормального оборота продукции, а не отдельным товарным запасом, чтобы избежать риска сохранения устаревших препаратов или препаратов с истекшим сроком годности. Объем резерва может быть разным, но должен покрывать не менее одного оборота плановых поставок таким образом, чтобы никакие задержки в поставках не привели к исчерпанию запасов. Прогнозы должны пересматриваться, по крайней мере, один раз в полгода для корректировки разницы между прогнозами и реальным спросом и для анализа спроса на ближайшие 12-18 месяцев, с регулировкой объема заказов по мере необходимости.
- Для своевременной поставки заказы следует размещать заранее. Менеджеры по закупкам должны работать в тесном контакте со своими поставщиками, чтобы иметь представление об обычных сроках поставок и составлять планы соответствующим образом. Рекомендуется размещать заказы не менее чем за 6 месяцев до требуемой даты поставки, так как это даст достаточно времени для производства и - где объемы позволяют произвести доставку морским транспортом - снизить стоимость доставки. Также рекомендуется, когда это целесообразно, осуществлять поставки поэтапно, а не крупными партиями, содержащими запас продукции на шесть месяцев или более. Поэтапные поставки позволяют составлять более гибкие графики поставок и дают возможность менеджерам системы УЗП наилучшим образом использовать существующий потенциал хранения и распределения.
- Менеджеры УЗП должны быть осведомлены о потенциальных и реальных ограничениях на мировом рынке. В 2015 году были некоторые ограничения в доступности важных активных фармацевтических ингредиентов. Это влияет на способность производителей изготовить и поставить готовую продукцию и должно быть учтено в запрашиваемых сроках поставки для новых заказов.
- Особое внимание следует уделять продукции, которая имеет низкий спрос, как в случае многих препаратов, используемых для АРТ второго или третьего ряда у взрослых или подростков и многих педиатрических режимах АРТ. Этих лекарственных препаратов выпускается меньше, и многим странам потребуется только небольшие объемы, как правило, меньше, чем полная партия продукции. В отношении такой продукции могут быть целесообразны объединенные закупки на национальном уровне и сотрудничество с другими странами и поставщиками. Возможно, придется

увеличить резервные запасы, чтобы компенсировать менее регулярные поставки и трудности с точным прогнозированием использования и потребления. Примерами таких структур являются региональный центр по распространению лекарственных препаратов Панамериканской организации здравоохранения и Педиатрическая рабочая группа по закупкам АРВ-препаратов.

- Там, где позволяют постановления по закупкам, рекомендуется заключать рамочные контракты, чтобы была возможность размещать срочные заказы. Это обеспечивает максимальную гибкость графиков поставок, которые могут быть адаптированы к фактическому потреблению, а также уменьшает потребность в частых повторных закупках и тендерах без ущерба для соотношения цены и качества.
- Некоторые из указанных выше действий ограничат риски исчерпания запасов и истечения срока годности продукции (например, перемещение АРВ-препаратов с участков с низким пациентопотоком на участки, где пациентопоток больше). Тем не менее, когда срок хранения продукции истекает, она должна быть уничтожена в соответствии с принципами и различными методами утилизации, изложенными в Руководстве ВОЗ *Guidelines for safe disposal of unwanted pharmaceuticals in and after emergencies* (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42238/1/WHO_EDM_PAR_99.2.pdf).

Использование и мониторинг

Надежные информационные системы обеспечивают наличие точных и оперативных данных о потреблении АРВ-препаратов и другой информации, требуемой для эффективного мониторинга деятельности всей системы снабжения и для прогнозирования потребностей в АРВ-препаратах и диагностических средствах. Мониторинг системы УЗП путем использования индикаторов раннего оповещения позволяет избежать истощения запасов или, наоборот, их избытка, что может приводить к истечению сроков годности препаратов. Надлежащим образом собранные и проанализированные данные по использованию и потреблению, получаемые из лечебных учреждений, будут применяться в методике количественной оценки и прогнозирования «снизу вверх», отражающей изменения спроса, и поддерживать гибкий подход к внедрению новых рекомендаций, содержащихся в этих руководствах.

6.13.3 Особенности режимов АРТ у взрослых и подростков

В качестве предпочтительной схемы АРТ первого ряда по-прежнему рекомендуется тенофовир в сочетании с ламивудином и эфавиренз или тенофовир в сочетании с эмтрицитатином и эфавиренз, как комбинированные препараты с фиксированными дозами (см. раздел 4.4 «С чего начать: АРТ первого ряда»). Схемы лечения, содержащие невирапин, сохраняются в руководствах в качестве альтернативного варианта, если существует клиническая необходимость в отношении пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к тенофовиру или эфавирензу.

Ключевые изменения, по сравнению с 2013 годом, приведены ниже:

- долутеграви́р и эфавиренз 400 мг в сутки рекомендуются в качестве альтернативных препаратов первого ряда;
- дарунавир/ритонавир (как часть термостабильного комбинированного препарата с фиксированными дозами (КПФД)) и долутеграви́р рекомендуются в качестве альтернативных препаратов второго ряда (см. раздел 4.8.1 «АРТ второго ряда у взрослых и подростков»); и
- долутеграви́р и ралтеграви́р рекомендуются в качестве возможных препаратов третьего ряда (см. раздел 4.8.3 «АРТ третьего ряда»).

Рекомендуемые схемы лечения АРВ-препаратами ставят перед системой снабжения четыре основные задачи.

- Одобренные в настоящее время поставщики предпочтительных КПФД первого ряда должны иметь достаточные производственные мощности для удовлетворения растущего спроса на эти препараты по мере того, как увеличивается количество пациентов, получающих лечение, с условием, что это увеличение происходит постепенно, чтобы избежать резких скачков спроса. Тем не менее, могут

возникнуть краткосрочные ограничения предложения, что подчеркивает необходимость надлежащего планирования и поддержания резервных запасов на национальном уровне.

- Сроки поставки рекомендованных препаратов первого ряда могут увеличиваться в периоды максимального спроса. Менеджеры систем УЗП должны быть осведомлены о текущих сроках поставок и соответствующим образом планировать свои заказы и поставки.
- Покупателям и партнерам-исполнителям, которые предоставляют пациентам препараты для схем лечения на основе зидовудина и невирапина и имеют запасы и текущие заказы, следует рассмотреть вопрос о том, как управлять своими запасами, чтобы избежать их истощения или потерь, связанных с истечением срока хранения используемых препаратов из-за затоваривания.
- Изначально может быть ограничен спрос на альтернативные схемы лечения первого, второго или третьего ряда, в частности те, которые содержат новые препараты: долутеграви́р, дарунавир/ритонавир и ралтеграви́р. Рекомендуется, объединяя заказы от нескольких покупателей, увеличивать объемы заказов и удостовериться, что поставщики смогут осуществлять поставки и адекватно реагировать на спрос.

Переход к рекомендованным предпочтительным схемам и предпочтительным лекарственным формам

Программы должны тщательно планировать и обсуждать со своими поставщиками темпы, при которых может быть доступно повышенное количество препаратов на основе тенофовира или эфавиренза. Для этого необходим будет поэтапный процесс перехода к концепции «проверять и поставлять» и к расширению планов сбыта альтернативных схем. Чтобы гарантировать наличие достаточных запасов для удовлетворения прогнозируемого спроса, настоятельно рекомендуется поэтапное осуществление программы. Предлагаемые подходы представлены ниже.

- Начинать лечение у новых пациентов, которые отвечают критериям получения АРТ, по схеме на основе тенофовира, отдавая предпочтение КПФД: тенофовир + ламивудин + эфавиренз или тенофовир + эмтрицитабин + эфавиренз.
- Включить резервные запасы в планы поставок, поддерживать тесные контакты с поставщиками и основными структурами объединенных закупок для понимания моделей мирового спроса и действовать соответствующим образом.

Программы должны прекратить закупки следующей продукции:

- Ставудин (d4T): учитывая кумулятивную митохондриальную токсичность ставудина, его закупки следует прекратить, а люди, получающие в настоящее время лечение по схемам на основе ставудина, должны перейти к схеме на основе тенофовира.
- Диданозин (ddI): следует прекратить закупки диданозина, так как он больше не рекомендуется в качестве альтернативного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) второго ряда у взрослых и подростков из-за токсичности, низкой эффективности и неудобных режимов дозирования.

Люди, получающие в настоящее время лечение по схемам первого ряда на основе зидовудина и/или невирапина, должны быть поэтапно переведены на предпочтительные КПФД первого ряда, чтобы обеспечить возможность использования уже имеющихся запасов и заказов, учитывая при этом сроки, в которые могут быть заказаны и доставлены увеличенные партии препаратов тенофовира.

В регионах с высоким уровнем распространенности ВИЧ-2 предпочтительным вариантом может быть закупка и использование двухкомпонентных КПФД (тенофовир с ламивудином, тенофовир с эмтрицитабином и зидовудин с ламивудином), поскольку это дает возможность объединить схему на основе НИОТ с ингибиторами протеазы (ИП) или ингибиторами переноса цепей интегразой (INSTI) в терапии первого или второго ряда для людей, живущих с ВИЧ-2.

Что касается новых препаратов, таких как долутегравир, дарунавир/ритонавир и ралтегравир, или препаратов низкого спроса (например, для схем второго или третьего ряда), там, где это осуществимо и целесообразно, менеджеры по закупкам должны рассмотреть возможность объединения их спроса с другими национальными или региональными программами или соседними странами и/или сотрудничества с крупными покупателями, чтобы сформировать часть общего объема заказов, который соответствует объему партий производителей. Если позволяют сроки хранения, помещения для хранения и нормы потребления, менеджеры систем УЗП должны также планировать увеличение резервных запасов для основных видов продукции в условиях с низким спросом. Что касается новых препаратов, следует также учитывать, что первые заказы могут потребовать больше времени на выполнение.

Вопросы организации цепочки поставок для реализации рекомендаций по менее частому получению АРВ-препаратов, проведению АРТ на уровне местных сообществ и распространению АРВ-препаратов непрофессиональными медработниками

Есть несколько аспектов организации цепочки поставок, которые должны учитывать руководители программ и лица, определяющие политику, при принятии и реализации новых рекомендаций по менее частому получению АРВ-препаратов, проведению АРТ на уровне местных сообществ и распространению АРВ-препаратов непрофессиональными медработниками. Менеджеры систем УЗП и лица, определяющие политику, должны изучить существующую модель цепочки поставок АРВ-препаратов и ее производительность, чтобы увидеть, какие изменения необходимы для того, чтобы цепочка поставок способствовала реализации этих рекомендаций. Так как ни один стандартный подход к организации поставок не будет удовлетворять потребности моделей дифференцированной медицинской помощи, местная цепочка поставок должна быть достаточно гибкой, чтобы соответствовать различным моделям предоставления услуг, в том числе на уровне местных сообществ. Кроме того, руководители программ должны рассмотреть принятие поэтапного подхода, который учитывает следующее:

- дополнительные АРВ-препараты, необходимые в пунктах распределения, в том числе обеспечение там резервного запаса;
- число пациентов, которые будут обслуживаться путем назначения лечения на несколько месяцев (от 3 до 6 месяцев) и схемы лечения, которые они используют в настоящее время;
- возможности местных пунктов распределения в отношении безопасного и надежного хранения и обращения с дополнительными АРВ-препаратами;
- дополнительную отчетность, необходимую логистической информационной системе для отслеживания распространения АРВ-препаратов через эти пункты, в том числе на уровне местных сообществ;
- любые ограничения срока хранения АРВ-препаратов;
- общую производительность цепочки поставок там, где будут реализованы рекомендации; и
- включение необходимости дополнительных АРВ-препаратов в ежегодные национальные планы количественной оценки, финансирования, закупок и поставок.

Помимо объемов дополнительной продукции, необходимой для реализации новых рекомендаций, производственный цикл также может повлиять на темпы, с которыми программы могут принимать новые рекомендации на национальном уровне.

6.13.4 Особенности проведения АРТ у детей

Эти рекомендации не вносят никаких изменений в схему педиатрической АРТ первого ряда, рекомендованную в 2013 г. (см. раздел 4.4.4 «АРТ первого ряда у детей в возрасте от 3 до 10 лет» и Раздел 4.4.5 «АРТ первого ряда у детей младше трех лет»). Ралтегравир - препарат педиатрической АРТ второго ряда, недавно рекомендованный к применению у детей младше или старше трех лет

после неудачного лечения по схеме первого ряда на основе лопинавира/ритонавира (см. раздел 4.8.3 «АРТ третьего ряда»).

Переход к рекомендованным предпочтительным схемам и предпочтительным лекарственным формам

В общих чертах, эти руководства рекомендуют прием КПФД один раз в день для облегчения закупок, управления цепочками поставок, логистики и приверженности лечению. С целью выбора оптимальных лекарственных форм в национальных программах должны быть отражены дополнительные логистические и программные факторы. Лицам, определяющим политику, и исполнителям крайне важно рассмотреть вопрос о наличии педиатрических лекарственных форм АРВ-препаратов, чтобы обеспечить беспрепятственное внедрение рекомендованной схемы первого ряда для детей.

Национальные программы призваны при закупке АРВ-препаратов для детей ограничиться лекарственными формами, рекомендованными МЦГ в Фармакологическом перечне оптимальных педиатрических средств для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин, матерей и их детей. Соблюдение Перечня оптимальных педиатрических средств, составленного на основе рекомендаций ВОЗ, поможет упростить цепочку поставок и объединить в одно целое мировой спрос, чтобы стабилизировать глобальные поставки АРВ-препаратов для детей.

Программы не должны закупать следующие педиатрические лекарственные формы:

- Ставудин (d4T): ставудин больше не рекомендуется к применению из-за кумулятивной митохондриальной токсичности. Дети, получающие в настоящее время лечение по схемам на основе ставудина, должны перейти к предпочтительным педиатрическим схемам АРТ.
- Диданозин (ddI): следует прекратить закупки диданозина, так как он больше не рекомендуется в качестве альтернативного НИОТ второго ряда у детей из-за токсичности, низкой эффективности и неудобных режимов дозирования.

При наличии, соответствующие возрасту КПФД являются более предпочтительными для любой рекомендованной схемы.

Предпочтительными твердыми пероральными лекарственными формами являются диспергируемые таблетки (также известные как таблетки для приготовления пероральных растворов).

По возможности, следует избегать применения лекарственных форм для перорального приема в виде жидкости в пользу твердых пероральных лекарственных форм.

- Перечень оптимальных педиатрических лекарственных форм рекомендует в качестве предпочтительного варианта КПФД, содержащий абакавир (ABC) + ламивудин (60 мг + 30 мг и 120 мг + 60 мг), доступный в виде диспергируемых делимых таблеток.
- Для маленьких детей доступны для применения три лекарственных формы лопинавира/ритонавира (LPV)/r: термостабильные таблетки LPV/r 100 мг/25 мг для детей >10 кг, которые могут глотать целые таблетки; пеллеты LPV/r 40 мг/10 мг для приема с мягкой пищей, например, с кашей (доступны с 2015 г.); и LPV/r для грудных детей в дозе 80 мг/20 мг в 1 мл для перорального приема в виде жидкости. МЦГ опубликовала информационный бюллетень о том, как принимать и использовать новую лекарственную форму LPV/r 40 мг/10 мг в виде пеллет для приема внутрь (187).

В свете продолжающегося решения задач по обеспечению доступности лекарственных форм АРВ-препаратов для детей, МЦГ опубликовала рекомендации по оптимальным АРВ-препаратам для детей в целях содействия надежным и бесперебойным поставкам. В декабре 2015 г., уже после завершения данных руководств, рекомендации были пересмотрены, их обновленная версия будет доступна по адресу: <http://www.emtct-iatt.org/resources>.

6.13.5 Контрольный перечень для введения новых препаратов и постепенного отказа от старых

Эти руководства рекомендуют применять новые лекарственные формы АРВ-препаратов для взрослых и подростков, а также для педиатрической АРТ. Внедрение новых лекарственных или диагностических средств является одним из самых сложных и непредсказуемых действий в любой программе ВИЧ и, соответственно, представляет собой трудную задачу для лиц, определяющих политику, менеджеров УЗП и производителей. При планировании внедрения новой продукции должны учитываться следующие факторы, относящиеся к УЗП.

- Находится ли препарат под патентной защитой или другой защитой интеллектуальной собственности, которые ограничивают доступ к генерическим лекарственным формам препарата в вашей стране? Во многих странах со средним уровнем доходов ограничен доступ к генерическим формам АРВ-препаратов. Если это так, можно получить рекомендации от Рабочей группы общественного здравоохранения, инноваций и интеллектуальной собственности Департамента основных лекарственных средств и продукции здравоохранения ВОЗ.
- Зарегистрирован ли препарат для использования в вашей стране? Если нет, следует рассмотреть вопрос о получении временного разрешения и, в то же время, ускорить официальные регистрационные процессы для будущих закупок. Эту информацию должен предоставить национальный орган по регулированию обращения лекарственных средств. Несмотря на то, что за регистрацию препарата отвечает производитель, регистрация лекарственного средства может быть длительным и дорогостоящим процессом.
- Каков прогнозируемый спрос на препарат, включая ожидаемые темпы принятия? Очень трудно точно прогнозировать темпы принятия, и это следует учитывать при составлении графиков заказов и поставок. Более быстрое принятие может привести к исчерпанию запасов, если план закупок не принял это во внимание, в то время как более медленный темп может привести к истечению сроков хранения запасов, если график закупок предполагал более быстрое принятие. Менеджеры УЗП должны внимательно следить за темпами потребления и иметь наготове стратегии снижения рисков. В случае быстрого принятия поставщиков следует поставить в известность, чтобы они были готовы реагировать на срочные заказы. В случае более медленного принятия поставщикам следует предложить осуществлять поставки постепенно, в соответствии с нуждами страны, пока не будут использованы все заказанные объемы. Заказы больших объемов имеют преимущество в отношении экономики за счет увеличения масштабов, однако поставщики должны действовать достаточно гибко, чтобы отправлять продукцию в соответствии с национальным спросом, для предотвращения потерь из-за истечения срока годности препаратов. При разработке планов по снижению рисков менеджерам УЗП рекомендуется работать совместно с руководителями программ по борьбе с ВИЧ, принимая во внимание трудности с точным прогнозированием спроса и темпов принятия.
- Как повлияет введение нового препарата на использование имеющихся лекарственных и диагностических средств? Если не будет рекомендовано прекратить применение препарата из-за высокой токсичности или по другим причинам, менеджеры УЗП всегда должны планировать оптимальное использование существующих запасов и заказов до полного перехода на новую продукцию, чтобы избежать потерь.
- Как приобретение нового препарата повлияет на бюджеты закупок? Возможно, менеджерам УЗП потребуются консультации с основными мировыми покупателями, чтобы рассчитать ожидаемую цену для того, чтобы объемы существующих и новых препаратов могли быть распределены в рамках имеющегося бюджета. В некоторых случаях отсутствие достаточных средств задерживало полный переход к новой продукции, которая была более дорогой, или приводило к исчерпанию запасов существующих препаратов.
- Каков срок годности препарата, и как он может повлиять на стратегию в области закупок и распределения препарата по стране? В управлении запасами и распределением должен применяться принцип отбора в соответствии со сроком годности продукции. Продукция с более коротким сроком

годности должна быть доставлена в лечебные учреждения и распределена как можно быстрее, чтобы обеспечить ее использование до истечения сроков годности.

- Требуется ли новый продукт какого-либо особого обращения или условий хранения, например, поддержания температурного режима? Следует рассмотреть вместимость и условия хранения в имеющихся объектах.
- Каков производственный статус нового препарата? Каков минимальный объем заказа, принимаемого поставщиком, и каковы ожидаемые сроки выполнения заказа, от его размещения до доставки? В случае продукции пониженного спроса производители могут принять решения о производстве продукта только после того, как они убедятся в рентабельности этих заказов.
- Если новые препараты требуются в небольших объемах, менеджерам УЗП следует рассмотреть возможность сотрудничества с соседними странами или глобальными структурами совместных закупок для достижения таких объемов заказов, которые будут выгодны для производителей. Такая стратегия может быть особенно целесообразна в отношении лекарственных форм второго и третьего ряда, а также педиатрических АРВ-препаратов.
- Возможно, лицам, определяющим политику, и менеджерам УЗП следует проконсультироваться с крупными покупателями и другими осведомленными лицами, чтобы получить информацию о ситуации на рынке новых лекарственных форм, пока они разрабатывают стратегии для внедрения этих препаратов посредством закупок на национальном уровне.

6.13.6 Полезные ресурсы для систем УЗП

В этом документе не отражены все технические вопросы, касающиеся УЗП. Инструментарий УЗП содержит средства УЗП, которые можно найти по технической области или по опубликовавшей их организации: <http://psmtoolbox.org/en>.

6.14 Лабораторные и диагностические службы

6.14.1 Обзор

Реализация рекомендаций, содержащихся в этих руководствах, требует расширения доступа к лабораторным и диагностическим службам.

Для обеспечения точности и надежности тестирования необходимо разработать и укрепить соответствующие системы обеспечения качества. Тестирование в стране может проводиться в разных условиях, например в лабораториях, учреждениях по охране здоровья матери и ребенка, пунктах консультирования и тестирования на ВИЧ, а также на уровне местных сообществ. Поэтому должен быть разработан и принят многосторонний и коллективный подход к выбору средств диагностики и лабораторных систем. Поскольку на рынке появляется много новых диагностических тестов и систем оказания помощи на местах, необходимо обеспечить использование только высококачественных диагностических средств и оборудования. Для их надлежащего использования и экономической эффективности следует осуществлять стратегическое планирование для правильного размещения и гармонизации платформ тестирования.

Эффективная работа лабораторных и диагностических служб требует правильного руководства и управления, чтобы были возможны следующие виды деятельности (188):

- укрепление и расширение лабораторных и диагностических служб;
- поддержка специальной системы направления образцов на исследование;

- должная доступность тестирования уровня CD4-клеток;
- расширение доступа к тестированию на вирусную нагрузку ВИЧ для всех людей, получающих АРТ, в целях мониторинга;
- поддержка расширения охвата диагностическими услугами, включая тестирование по месту оказания помощи;
- обучение и сертификация работников здравоохранения, проводящих тестирование;
- обеспечение высококачественной диагностики и подготовка планов по ее внедрению, включая контроль качества; и
- обеспечение надлежащего освоения диагностических методик для повышения их эффективного и оптимального использования.

ВОЗ и Центр по контролю и предупреждению заболеваний США (CDC) разработали руководство по методам КК при проведении тестирования по месту оказания помощи и для лабораторий в странах с низким и средним уровнем дохода (191). На рис. 6.4 показан трехфазовый подход к КК лабораторных программ.

Рис. 6.4. Три фазы лабораторного контроля качества



6.14.2 Укрепление и расширение лабораторных и диагностических служб

Следующие области имеют важное значение для укрепления сети лабораторных и диагностических служб, необходимых для выполнения рекомендаций, содержащихся в данном руководстве:

- национальные стратегические планы и программы, касающиеся лабораторий;
- оценка производительности и рабочих характеристик диагностических средств для подтверждения алгоритмов тестирования (с возможностью дублирования результатов) до их внедрения;
- проведение стратегического планирования для правильного размещения и гармонизации платформ тестирования для обеспечения надлежащего использования и экономической эффективности;
- расширение существующих лабораторных сетей для поддержки и мониторинга децентрализации и интеграции служб тестирования и для обеспечения доступа к тестированию, когда службы диагностики по месту предоставления помощи отсутствуют;
- распределение соответствующих ресурсов для обеспечения наличия служб тестирования, включая людские и финансовые ресурсы; и
- руководство проведением мероприятий и предоставлением услуг.

6.14.3 Поддержка специальной системы направления образцов на исследование

Системы направления образцов в лабораторию и процедуры сбора и обработки образцов должны быть усилены для расширения доступа к тестированию вирусной нагрузки, а также для проведения других тестов (например, определение уровня CD4 и РМД). Для создания и укрепления специальной эффективной, безопасной и экономически эффективной системы направления образцов требуется надежная транспортировка образцов с соблюдением адекватных условий для цельной крови, плазмы и сухих капель капиллярной крови, а также оперативное и ответственное представление результатов тестов направившему образцы учреждению, обеспечивая взаимодействие с соответствующими службами помощи. Оперативное представление результатов имеет важное значение для своевременного оказания помощи.

6.14.4 Расширение доступа к тестированию на вирусную нагрузку ВИЧ

Эти руководства рекомендуют применять тестирование на вирусную нагрузку для мониторинга ответа на лечение и определения неэффективности лечения, а также использовать для тестирования на вирусную нагрузку образцы сухих капель капиллярной крови. Это потребует усиления существующих лабораторных служб и постепенного расширения служб мониторинга в периферийных учреждениях. Это может включать следующее:

- укрепление и эффективное использование существующих сетей, осуществляющих тестирование на CD4 и РМД;
- обеспечение наличия в лабораториях адекватной инфраструктуры, технического опыта, а также программ контроля и повышения качества;
- обеспечение надлежащего сочетания программ массового централизованного лабораторного тестирования и тестирования по месту оказания помощи для удаленных учреждений здравоохранения; и
- использование образцов сухих капель крови для расширения доступа к определению вирусной нагрузки.

6.14.5 Планирование соответствующего использования тестирования на CD4 по мере расширения доступа к тестированию на вирусную нагрузку

По мере того, как в разных странах пороговое значение уровня CD4 перестает быть основанием для начала лечения, а мониторинг вирусной нагрузки заменяет мониторинг уровня CD4, ожидается, что спрос на тестирование уровня CD4 будет уменьшаться. В процессе этого перехода программа, лаборатории и сотрудники УЗП должны учитывать следующие программные соображения.

- По мере уменьшения спроса, снижение объемов тестирования CD4 может быть организовано поэтапно с помощью нескольких стратегий, основанных на спросе на уровне лечебного учреждения, сроке службы оборудования и частоте отказов.
- Хотя системы направления образцов для подсчета клеток CD4 и определения вирусной нагрузки могут совпадать, разные типы образцов требуют различных возможностей транспорта. Программы должны обеспечить адекватные возможности системы направления образцов для тестирования вирусной нагрузки до того, как уменьшать масштаб тестирования на CD4.
- Планирование программ должно включать реалистичный переход финансовой поддержки тестирования числа CD4-клеток на мониторинг вирусной нагрузки. Экономия затрат может не быть очевидна сразу, так как стоимость одного теста на CD4 будет увеличиваться по мере уменьшения объемов тестирования.
- Для учета товарной динамики большое значение будут иметь количественная оценка и прогнозирование (активное планирование поставок). Это особенно важно на ранних стадиях перехода, когда данные за прошедшие периоды не будут отражать текущие потребности в продукции. Также во время перехода должны быть учтены потребности цепочки поставок, в том числе транспорт и складские помещения холодной цепи.
- Даже в условиях полной доступности тестирования на вирусную нагрузку тестирование на CD4 по-прежнему будет необходимо как часть программ по борьбе с ВИЧ для определения риска на исходном уровне и других клинических оценок. В зависимости от условий, программы могут посчитать нужным централизацию продолжающегося тестирования на CD4 по мере того, как происходит переход от тестирования на CD4 для инициации лечения и мониторинга прогресса к мониторингу вирусной нагрузки.

6.14.6 Расширение диагностических служб для проведения тестирования по месту оказания помощи

Для децентрализации лабораторных и диагностических служб требуется, чтобы еще до введения их в действие были созданы все условия, необходимые для проведения лабораторных тестов. Сюда входит:

- использование только высококачественных, аттестованных и надежных диагностических тестов;
- обеспечение контроля и мониторинга качества и надежности тестов, проводимых по месту оказания помощи;
- осуществление стратегии по управлению цепочкой поставок и системой обслуживания оборудования;
- создание систем управления данными для своевременного выявления проблем в отношении качества; и
- предоставление данных на региональном и национальном уровнях.

6.14.7 Обеспечение надлежащего освоения диагностических методов

Опрос применения диагностических средств, проведенный ВОЗ, показал, что некоторые методы доступны в странах, которые сообщили об их использовании в диагностических целях. Их использование ниже 50% от их возможностей по нескольким причинам:

Таблица 6.3. Многоступенчатая лабораторная сеть на разных уровнях системы оказания медицинской помощи

| Уровень оказания медицинской помощи | Лабораторные исследования | Действия по обеспечению качества | Кадровые ресурсы |
|---|---|--|---|
| Национальная референтная лаборатория | <ul style="list-style-type: none"> Иммуноферментные анализы для диагностики Высокопроизводительное тестирование CD4 Молекулярные методы тестирования ВИЧ, включая определение вирусной нагрузки ВИЧ, а также количественную и качественную раннюю младенческую диагностику Определение лекарственной устойчивости ВИЧ | <ul style="list-style-type: none"> Утверждение тестирования по месту оказания помощи Обучение и сертификация Координация обеспечения качества Квалификационное тестирование Подтверждающее тестирование Сбор и анализ данных Корректирующие действия | <ul style="list-style-type: none"> Старшие врачи-лаборанты Заведующие лабораториями Инструкторы Старшие лаборанты |
| Региональная или территориальная референтная лаборатория | <ul style="list-style-type: none"> Иммуноферментные анализы для диагностики Высокопроизводительное тестирование CD4 Молекулярные методы тестирования ВИЧ, включая определение вирусной нагрузки ВИЧ, а также количественную и качественную раннюю младенческую диагностику | <ul style="list-style-type: none"> Диагностические экспресс-тесты, тестирование на CD4 по месту оказания помощи, ранняя младенческая диагностика и определение вирусной нагрузки Координация обучения и обеспечения качества на региональном уровне Сбор и анализ данных Корректирующие действия | <ul style="list-style-type: none"> Непосредственные руководители лабораторий Инструкторы Старшие лаборанты |
| Лаборатория районного уровня | <ul style="list-style-type: none"> Иммуноферментные анализы для диагностики Низкопроизводительное тестирование CD4 Биохимические, микробиологические и общие анализы крови | <ul style="list-style-type: none"> Диагностические экспресс-тесты на ВИЧ, тестирование на CD4 по месту оказания помощи, ранняя младенческая диагностика и определение вирусной нагрузки Контроль над работой участков, где проводится тестирование Корректирующие действия | <ul style="list-style-type: none"> Лаборанты Младшие лаборанты |
| Учреждения первичной медико-санитарной помощи | <ul style="list-style-type: none"> Диагностические экспресс-тесты на ВИЧ и другие тесты, проводящиеся по месту оказания помощи Сбор сухих каплей капиллярной крови | <ul style="list-style-type: none"> Диагностические экспресс-тесты на ВИЧ, тестирование на CD4 по месту оказания помощи Сбор сухих каплей капиллярной крови для проведения тестов по месту оказания помощи и ранней младенческой диагностики | <ul style="list-style-type: none"> Медработники первого уровня, такие как медсестры и другой средний медицинский персонал |
| Уровень местного сообщества и выездные бригады | <ul style="list-style-type: none"> Диагностические экспресс-тесты на ВИЧ Взятие образцов крови из пальца для проведения тестирования | <ul style="list-style-type: none"> Диагностические экспресс-тесты на ВИЧ | <ul style="list-style-type: none"> Общественные работники здравоохранения |

Источник: WHO expert meeting report on short, medium, longer term product development priorities for HIV-related diagnostics, 6–7 June 2012, Geneva, Switzerland (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/hiv_diagnostics/en) and Handbook for improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en>).

- Частое исчерпание запасов реагентов: ВОЗ разработала руководство по эффективной закупке необходимого оборудования и лабораторных материалов, чтобы помочь руководителям национальных программ в оценке из закупок (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/180980/1/9789241509183_eng.pdf?ua=1).
- Отсутствие технического обслуживания и необходимого ремонта: техническое обслуживание должно быть включено в договорные соглашения с производителями, поставляющими диагностические средства.
- Проблемы с установкой приобретенного оборудования из-за отсутствия квалифицированного персонала или достаточного пространства для размещения оборудования: предварительное стратегическое планирование имеет важное значение для обеспечения того, чтобы соответствующее пространство и обученный техник-лаборант были готовы, когда закупленное оборудование будет доставлено в страну.

Литература

- 1 Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001056.
- 2 Mugglin C, Estill J, Wandeler G, Bender N, Egger M, Gsponer T et al. Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2012;17(12):1509–20.
- 3 leDEA-WHO Collaboration. Global analysis of retention in care in initial HIV care and treatment programmes in the leDEA regions. 2015.
- 4 Fast-Track – ending the AIDS epidemic by 2030. Geneva: UNAIDS; 2014 (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report, accessed 1 November 2015).
- 5 Duncombe C, Rosenblum S, Hellmann N, Holmes C, Wilkinson L, Biot M et al. Reframing HIV care: putting people at the centre of antiretroviral delivery. *Trop Med Int Health.* 2015;20(4):430–47.
- 6 Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>, accessed 10 December 2015).
- 7 Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Scheter M, Boule A, Miotti A, Miotti P et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet.* 2006;367(9513):817–24.
- 8 Scoping consultation on care packages for people living with HIV. Meeting report, 24–26 September 2014. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-carepackages-plhiv/en/>, accessed 1 November 2015).
- 9 March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf?ua=1, accessed 15 October 2015).
- 10 Bemelmans M, Baert A, Goemaere E, Wilkinson L, Vanendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2014;19 (8):968–77.
- 11 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.
- 12 Boule A, Zinyakira N, Evans J, Osler M, Coetzee D, Groenewald P et al. Understanding high ongoing HIV-associated mortality in the era of antiretroviral therapy in the Western Cape Province of South Africa. In: 20th IEA World Congress of Epidemiology, Anchorage, Alaska, 17–21 August 2014 (<https://wce.confex.com/wce/2014/webprogram/Paper2516.html>, accessed 11 February 2016).
- 13 The HIV modelling consortium. Priorities for HIV care in Sub-Saharan Africa: A population perspective 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/WSI%20HIVMC%20GRC%20report_2015-09-29.pdf, accessed 15 February 2016).
- 14 Slaymaker E, Zaba B, Mclean E, Hosegood V, Nakiyingi-Miiró J, Crampin M et al. Scale and distribution of excess deaths among HIV positive adults by diagnosis, care and treatment history in African population based cohorts 2007–2011. In: 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia, 20–25 July 2014. [Abstract MOPE120].

- 15 Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059–67.
- 16 Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 Consolidated guidelines for the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Boston University, 2015. Web Supplement B.
- 17 Consolidated guidelines on HIV testing services: 5Cs: consent, confidentiality, counselling, correct results and connection. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 31 October 2015).
- 18 Best J, Tso L, Bin Y, Tucker J, Lackey M. Barriers and facilitators to interventions improving linkage to care: a meta-synthesis of qualitative research studies, 2015. Protocol (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017252, accessed 15 February 2016).
- 19 leDea and ART Cohort Collaborations, Avila D, Althoff KN, Muglin C, Woos-Kaloustian K, Koller M et al. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(1):e8–16.
- 20 Davies MA, Phiri S, Wood R, Wellington M, Cox V, Bolton-Moore C et al. Temporal trends in the characteristics of children at antiretroviral therapy initiation in southern Africa: the leDEA-SA Collaboration. *PLoS One*. 2013;8(12):e81037.
- 21 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(7):1120–7.
- 22 Wynberg E, Cooke G, Shroufi A, Reid SD, Ford N. Impact of point-of-care CD4 testing on linkage to HIV care: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18809.
- 23 Vojnov L, Markby J, Boeke C, Harris L, Ford N, Peter T. POC CD4 testing improves linkage to HIV care and timeliness of ART initiation in a public health approach: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0155256.
- 24 Hyle E, Jani I, Lehe J, Su A, Wood R, Quevedo J et al. The clinical and economic impact of point-of-care CD4 testing in Mozambique and other resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2014;11(9):e1001725. doi: 10.1371/journal.pmed.1001725.
- 25 Larson B, Schnippel K, Ndirongo B, Long L, Fox MP, Rosen D. How to estimate the cost of point-of-care CD4 testing in program settings: an example using the Alere Pima™ analyzer in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(4):e35444. doi: 10.1371/journal.pone.0035444.
- 26 Gous N, Scott L, Potgieter J, Ntabeni L, Enslin S, Newman R et al. Feasibility of performing multiple point of care testing for HIV anti-retroviral treatment initiation and monitoring from multiple or single fingersticks. *PLoS One*. 2013;8(12):e85265.
- 27 Herbert S, Edwards S, Carrick G, Copas A, Sandford C, Amphlett M et al. Evaluation of PIMA point-of-care CD4 testing in a large UK HIV service. *Sex Transm Infect*. 2012;88:413–417.
- 28 Pinto IC, Sabidó M, Pereira AB, Mello MB, de Melo Xavier Shimizu A, Protti BL et al. Field evaluation of a point-of-care CD4 analyzer for monitoring HIV patients in the interior of the Amazon Region, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121400.
- 29 Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):241–7.
- 30 Vojnov L, Clinton Health Access Initiative. In HIV-exposed infants less than 18 months, is returning EID results by SMS/GPRS printer more effective than routine result retrieval? 2015. Web Supplement B.
- 31 Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2233–44.
- 32 International Community of Women Living with HIV (ICW), Global Network of People Living with HIV (GNP+). Early infant diagnosis: understanding the perceptions, values and preferences of women living with HIV in Kenya, Namibia and Nigeria. 2015 (http://www.gnpplus.net/assets/wbb_file_updown/4894/ICW%20GNP+Early%20Infant%20Diagnosis-%20Perspectives%20of%20Women%20Living%20with%20HIV.pdf, accessed 20 January 2016).
- 33 Fox MP, Rosen S. Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007–2009: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2010;15(s1):1–15.
- 34 Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001056.
- 35 Penn A, Azman H, Horvath A, Taylor K, Hickey M, Rajan J et al. Interventions for improving retention in antiretroviral therapy (ART) programs for people with HIV infection in resource-limited settings: a systematic review. Protocol. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017017, accessed 16 February 2016)..
- 36 Grimwood A, Fatti G, Mothibi E, Malahlela M, Shea J, Eley B. Community adherence support improves programme retention in children on antiretroviral treatment: a multicentre cohort study in South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:17381.

- 37 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>, accessed 1 November 2015).
- 38 Luque-Fernandez MA, Van Cutsem G, Goemaere E, Hilderbrand K, Schomaker M, Mantangana N et al. Effectiveness of patient adherence groups as a model of care for stable patients on antiretroviral therapy in Khayelitsha, Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2013;8:e56088.
- 39 Braitstein P, Siika A, Hogan J, Kosgei R, Sang E, Sidle J et al. A clinician-nurse model to reduce early mortality and increase clinic retention among high-risk HIV-infected patients initiating combination antiretroviral treatment. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:7.
- 40 Hall BJ, Sou KL, Tucker JD, Beanland RL. Barriers and facilitators to interventions improving HIV retention in care: a qualitative evidence review. 2015. Protocol (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017328, accessed 15 February 2016).
- 41 Geldsetzer P, Bärnighausen T. Systematic review of interventions to improve retention of women in HIV care during the postpartum period. Harvard School of Public Health. 2015. Web Supplement B.
- 42 Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV treatment and prevention: a systematic review of the literature. *Open AIDS J*. 2013;7:17–41.
- 43 Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/, accessed 1 November 2015).
- 44 Beckham S, Baral S, Negussie E, Doherty M, Beyrer C. Differential HIV treatment outcomes by gender: a systematic review & meta-analysis of mortality. 2015 Web Supplement B.
- 45 Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Robertson M, Zolopa AR et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001;15(9):1181–3.
- 46 Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisoon RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):564–73.
- 47 Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4⁺ cell count is 0.200 to 0.350 × 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med*. 2003;139(10):810–16.
- 48 Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*. 2006;3(11):e438.
- 49 Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Roby G, Zeichner S et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(1):61–7.
- 50 Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26(16):2039–52.
- 51 Colvin CJ, Konopka S, Chalker JC, Jonas E, Albertini J, Amzel A et al. A systematic review of health system barriers and enablers for antiretroviral therapy (ART) for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One*. 2014;9(10):e108150.
- 52 Hodgson I, Plummer ML, Konopka SN, Colvin CJ, Jonas E, Albertini J et al. A systematic review of individual and contextual factors affecting ART initiation, adherence, and retention for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One*. 2014;9(11):e111421.
- 53 Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28(13):1945–56.
- 54 Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, Moscicki AB, Wilson CM, Muenz LR et al. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(3):249–55.
- 55 Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):627–39.
- 56 Hussen SA, Chahroudi A, Boylan A, Camacho-Gonzalez AF, Hackett S, Chakraborty R. Transition of youth living with HIV from pediatric to adult-oriented healthcare: a review of the literature. *Future Virol*. 2015;9(10):921–9.
- 57 Fetzer BC, Mupenda B, Lusiana J, Kitetele F, Golin C, Behets F. Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-Saharan setting: insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDs*. 2011;25(10):611–21.
- 58 Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and

- progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361–72.
- 59 Bagenda A, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Sakwa R, Fowler MG, Musoke PM. Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(3):235–45.
- 60 Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):291–307.
- 61 Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(2):181–7.
- 62 Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16(8):2101–18.
- 63 O’Neil CR, Palmer AK, Coulter S, O’Brien N, Shen A, Zhang W et al. Factors associated with antiretroviral medication adherence among HIV-positive adults accessing highly active antiretroviral therapy (HAART) in British Columbia, Canada. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012;11(2):134–41.
- 64 Pyne JM, Fortney JC, Curran GM, Tripathi S, Akinson JH, Kilbourne AM et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med*. 2011;171(1):23–31.
- 65 Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1628–35.
- 66 Mountain E, Mishra S, Vickerman P, Pickles M, Gilks C, Boily MC. Antiretroviral therapy uptake, attrition, adherence and outcomes among HIV-infected female sex workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e105645.
- 67 Graham SM, Mugo P, Gichuru E, Thiong’o A, Macharia M, Okuku HS et al. Adherence to antiretroviral therapy and clinical outcomes among young adults reporting high-risk sexual behavior, including men who have sex with men, in coastal Kenya. *AIDS Behav*. 2013;17(4):1255–65.
- 68 Mills E, Kanters S, Socias ME, Global Evaluation Services. Systematic literature review report: which interventions enhance adherence to ART for people living with HIV? 2015. Web Supplement B.
- 69 Cantrell RA, Sinkala M, Megazinni K, Lawson-Marriott S, Washington S, Chi BH et al. A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(2):190–5.
- 70 Munoz M, Finnegan K, Zeladita J, Caldas A, Sanchez E, Callacna M et al. Community-based DOT-HAART accompaniment in an urban resource-poor setting. *AIDS Behav*. 2010;14(3):721–30.
- 71 Qingyan M, Rich Z, Haochu L, Fengyu H, Weiping C, Lackey M et al. ARV Interventions improving ARV adherence: a systematic review of global qualitative evidence. 2015 Web Supplement C.
- 72 Pangaea Global AIDS Foundation. Preliminary report of the community led consultation for WHO 2015 Consolidated treatment guidelines update. Acceptability of early initiation of antiretroviral therapy (ART) and viral load monitoring: values and preferences of service users and providers 2015 2015. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 15 February 2016).
- 73 Bonner K, Mezocho A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):74–8.
- 74 Court R, Leisegang R, Stewart A, Sunpath H, Murphy R, Winterheimer P et al. Short term adherence tool predicts failure on second line protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:664.
- 75 Henegar CE, Westreich D, Maskew M, Brookhart MA, Miller WC, Majuba P et al. Comparison of pharmacy-based measures of adherence to antiretroviral therapy as predictors of virological failure. *AIDS Behav*. 2015;19(4):612–18.
- 76 Sangeda RZ, Mosha F, Prosperi M, Aboud S, Vercauteren J, Camacho RJ et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resource-limited settings. *BMC Public Health*. 2014;14:1035.
- 77 Kagee A, Nel A. Assessing the association between self-report items for HIV pill adherence and biological measures. *AIDS Care*. 2012;24(11): 1448–52.
- 78 Wu P, Johnson BA, Nachega JB, Wu B, Ordonez CE, Hare AQ et al. The combination of pill count and self-reported adherence is a strong predictor of first-line ART failure for adults in South Africa. *Curr HIV Res*. 2014;12(5):366–75.
- 79 ART-LINC Collaboration of International Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Keiser O, Anastos K, Schecter M, Balestere E, Myer L et al. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health*. 2008;13(7):870–9.

- 80 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/en/ScalingUp_E.pdf, accessed 1 November 2015).
- 81 Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001418.
- 82 Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Chan K, Ford N, Cooper CL et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med.* 2011;155(4): 209–16.
- 83 Nsanzimana S, Remera E, Kanters S, Chan K, Forrest JI, Ford N et al. Life expectancy among HIV-positive patients in Rwanda: a retrospective observational cohort study. *Lancet Glob Health.* 2015;3(3):e169–77.
- 84 Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med.* 2006;3(11):e438.
- 85 Koole O, Tsui S, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Menten J, Mulenga M et al. Retention and risk factors for attrition among adults in antiretroviral treatment programmes in Tanzania, Uganda and Zambia. *Trop Med Int Health.* 2014;19(12):1397–410.
- 86 Bemelmans M, Baert S, Goemaere E, Wilkinson L, Vandendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2014;19(8):968–77.
- 87 Apollo T, Ford N, Socias E, Wiens M, Mills E, Kanters S. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up antiretroviral therapy outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe, 29 November–04 December 2015. [Abstract THUA0804].
- 88 Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD007331.
- 89 The world of medicines situation 2011: pharmaceutical human resources. Geneva: World Health Organization; 2012 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js20054en/>, accessed 1 November 2015).
- 90 FIP Global Pharmacy: workforce report 2012. The Hague, Netherlands: FIP; 2012 (http://www.fip.org/files/members/library/FIP_workforce_Report_2012.pdf, accessed 11 February 2016).
- 91 Pharmaceutical human resources assessment tools. World Health Organization: Geneva; 2011 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/cl/CL5.23.35/clmd,50.html>, accessed 1 November 2015).
- 92 Koole O, Tsui S, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Menten J, Mulenga M et al. Retention and risk factors for attrition among adults in antiretroviral treatment programmes in Tanzania, Uganda and Zambia. *Trop Med Int Health.* 2014;19(12):1397–410. doi: 10.1111/tmi.12386
- 93 Mbeye NM, Adetokunboh O, Negussie E, Kredo T, Wiysonge CS. The effects of shifting responsibility from pharmacy to non-pharmacy personnel for dispensing antiretroviral medications to patients infected with HIV: a systematic review and meta-analysis. *South African Cochrane.* 2015. Web Supplement B. Protocol. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017034, accessed 15 February 2016).
- 94 Selke HM, Kimaiyo S, Sidle JE, Vedantahn R, Terney WM, Shen C et al. Task-shifting of antiretroviral delivery from health care workers to persons living with HIV/AIDS: clinical outcomes of a community-based program in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(4):483–90.
- 95 Jaffar S, Amuron B, Foster S, Birungi J, Levin J, Namara G et al. Rates of virological failure in patients treated in a home-based versus a facility-based HIV-care model in Jinja, southeast Uganda: a cluster-randomised equivalence trial. *Lancet.* 2009;374(9707):2080–9.
- 96 Harries AD, Zachariah R, Lawn SD, Rosen S. Strategies to improve patient retention on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2010;15 (Suppl 1):70–5.
- 97 Task shifting: global recommendations and guidelines. Geneva: World Health Organization; 2008 (<http://www.who.int/healthsystems/TTR-TaskShifting.pdf>, accessed 1 November 2015).
- 98 Vojnov L, Clinton Health Access Initiative. Does specimen collection and performing diagnostic tests by non-lab professionals, including lay providers, compared to laboratory professionals have comparable patient and programme outcomes? 2015. Web Supplement B.
- 99 WHO recommendations for clinical mentoring to support scale-up of HIV care, antiretroviral therapy and prevention in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalmentoring.pdf>, accessed 1 November 2015).
- 100 Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle- income countries. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;(6):CD009987. doi: 10.1002/14651858.CD009987.pub2.

- 101 Duff P, Kipp W, Wild TC, Rubaale T, Okech-Ojony J. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *J Int AIDS Soc.* 2010;13:37.
- 102 Muchedzi A, Chandisarewa W, Keatinge J, Stranix-Chibanda L, Woelk G, Mbizvo E et al. Factors associated with access to HIV care and treatment in a prevention of mother to child transmission programme in urban Zimbabwe. *J Int AIDS Soc.* 2010;13:38.
- 103 Killam WP, Tambatamba BC, Chintu N, Rouse D, Stringer E, Bweupe M et al. Antiretroviral therapy in antenatal care to increase treatment initiation in HIV-infected pregnant women: a stepped-wedge evaluation. *AIDS.* 2010;24(1):85–91.
- 104 Ong'ech JO, Hoffman HJ, Kose J, Audo M, Matu L, Savosnick P et al. Provision of services and care for HIV-exposed infants: a comparison of maternal and child health clinic and HIV comprehensive care clinic models. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(1):83–9.
- 105 Turan JM, Steinfeld RI, Onono M, Bukusi EA, Woods M, Shade SB et al. The study of HIV and antenatal care integration in pregnancy in Kenya: design, methods, and baseline results of a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(9):e44181.
- 106 Vo Bn, Cohen CR, Smith RM, Bukusi ES, Onono MA, Scharwtz K et al. Patient satisfaction with integrated HIV and antenatal care services in rural Kenya. *AIDS Care.* 2012;24(11):1442–7.
- 107 Tsague L, Tsiouris FO, Carter RJ, Mugisha V, Tene G, Nyankesha E et al. Comparing two service delivery models for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV during transition from single-dose nevirapine to multi-drug antiretroviral regimens. *BMC Public Health.* 2010;10:753.
- 108 Winestone LE, Bukusi EA, Cohen CB, Kwaro D, Schmidt NC, Turan JM. Acceptability and feasibility of integration of HIV care services into antenatal clinics in rural Kenya: a qualitative provider interview study. *Glob Public Health.* 2012;7(2):149–63.
- 109 Global tuberculosis report 2015, 20th edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed 19 January 2016).
- 110 Integration of HIV and TB services. Web annex. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94591/1/WHO_HIV_2013.82_eng.pdf?ua=1, accessed 1 November 2015).
- 111 Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, accessed 1 November 2015).
- 112 Achmad YM, Istiqomah AN, Iskandar S, Wisaksana R, van Crevel R, Hidayat T. Integration of methadone maintenance treatment and HIV care for injecting drug users: a cohort study in Bandung, Indonesia. *Acta Med Indones.* 2009;41(Suppl 1):23–7.
- 113 Lucas GM, Chaudhry A, Hsu J, Woodson T, Lau B, Olsen Y et al. Clinic-based treatment of opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):704–11.
- 114 Zaller N, Gillani FS, Rich JD. A model of integrated primary care for HIV-positive patients with underlying substance use and mental illness. *AIDS Care.* 2007;19(9):1128–33.
- 115 Rochat TJ, Richter LM, Doll HA, Buthelezi NP, Tomkins A, Stein A. Depression among pregnant rural South African women undergoing HIV testing. *JAMA.* 2006;295(12):1376–8.
- 116 Suryavanshi N, Erande A, Pisal H, Shankar AV, Bhosale RA, Bollinger RC et al. Repeated pregnancy among women with known HIV status in Pune, India. *AIDS Care.* 2008;20(9):1111–18.
- 117 Schwartz SR, Mehta SH, Taha TE, Rees HV, Venter F, Black V. High pregnancy intentions and missed opportunities for patient–provider communication about fertility in a South African cohort of HIV-positive women on antiretroviral therapy. *AIDS Behav.* 2012;16(1):69–78.
- 118 Wanyenze RK, Tumwesigye NM, Kindyomunda R, Beyeza-Kashesya J, Atuyambe L, Kansime A et al. Uptake of family planning methods and unplanned pregnancies among HIV-infected individuals: a cross-sectional survey among clients at HIV clinics in Uganda. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:35.
- 119 Jhangri GS, Heys J, Alibhai A, Rubaale T, Kipp W. Unmet need for effective family planning in HIV-infected individuals: results from a survey in rural Uganda. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012;38(1):23–9.
- 120 Petruney T, Minichiello SN, McDowell M, Wilcher R. Meeting the contraceptive needs of key populations affected by HIV in Asia: an unfinished agenda. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:792649.
- 121 C Horwood, L M Butler, L Haskins, Phakathi S, Rollins N. HIV-infected adolescent mothers and their infants: low coverage of HIV services and high risk of HIV transmission in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One.* 2013;8(9):e74568
- 122 Horvath H. Integration of family planning or sexually-transmitted infection prevention & care services in antiretroviral

- therapy clinics. University of California, San Francisco. Web Supplement B.
- 123 Grossman D, Onono M, Newmann SJ, Blat C, Bukusi EA, Shade SB et al. Integration of family planning services into HIV care and treatment in Kenya: a cluster-randomized trial. *AIDS*. 2013;27 (Suppl 1):S77–85.
 - 124 Shade SB, Kevany S, Onono M, Ochieng G, Steinfeld RL, Grossman D et al. Cost, cost-efficiency and cost-effectiveness of integrated family planning and HIV services. *AIDS*. 2013;27(Suppl 1):S87–92.
 - 125 Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect*. 2012;88(2):85–99.
 - 126 Dudley L, Garner P. Strategies for integrating primary health services in low- and middle-income countries at the point of delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD003318.
 - 127 Adamchak SE, Grey TE, Otterness C, Katz K, Janowitz B. Introducing family planning services into antiretroviral program in Ghana: an evaluation of a pilot intervention. *Family Health International*; 2007 (<http://www.popline.org/node/199913>, accessed 1 November 2015).
 - 128 Asiiimwe D, Kibombo R, Matsiko J, Hardee K. Study of the integration of family planning and VCT/PMTCT/ART programs in Uganda. USAID; 2005 (<http://www.policyproject.com/pubs/corepackages/uganda%20TO0%20Final%2012%2020%2005.pdf>, accessed 1 November 2015).
 - 129 GNPLWA, The Network of Zambian People Living with HIV/AIDS, UK aid. Positive health, dignity and prevention in Zambia. 2013 (http://www.gnplplus.net/assets/PHDP_Zambia-copy.pdf, accessed 1 November 2015).
 - 130 Harrington EK, Newmann SJ, Onono M, Schwartz KD, Bukusi EA, Cohen CR et al. Fertility intentions and interest in integrated family planning services among women living with HIV in Nyanza Province, Kenya: a qualitative study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:809682.
 - 131 Integration Initiatives. Making sense of complexity: key findings from the Integra Initiative [newsletter]. 2013 (<http://www.integrainitiative.org/blog/wp-content/uploads/2013/08/IntegraNewsletterIssue6-1.pdf>, accessed 1 November 2015).
 - 132 International HIV/AIDS Alliance. Visions, voices, and priorities of young people. 2013 (http://www.aidsalliance.org/assets/000/001/588/LinkUpVVP_original.pdf?1424964366, accessed 1 November 2015).
 - 133 Newmann SJ, Grossman D, Blat C, Onono M, Steinfeld R, Bukusi EA et al. Does integrating family planning into HIV care and treatment impact intention to use contraception? Patient perspectives from HIV-infected individuals in Nyanza Province, Kenya. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123(Suppl 1):e16–23.
 - 134 Patel R, Baum S, Grossman D, Steinfeld R, Onono M, Cohen C et al. HIV-positive men's experiences with integrated family planning and HIV services in western Kenya: integration fosters male involvement. *AIDS Patient Care STDs*. 2014;28(8):418–24.
 - 135 Steinfeld RL, Newmann SJ, Onono M, Cohen C, Bukusi EA, Grossman D. Overcoming barriers to family planning through integration: perspectives of HIV-positive men in Nyanza Province, Kenya. *AIDS Res Treat*. 2013;2013:861983.
 - 136 The ACQUIRE PROJECT. Searing H, Farrell B, Gutin S, Johri N, Subramanian L et al. Evaluation of a family planning and antiretroviral therapy integration pilot in Mbale, Uganda. Evaluation and Research Study No. 13. New York: EngenderHealth/The ACQUIRE Project; 2008 (http://www.acquireproject.org/archive/files/11.0_research_studies/er_study_13.pdf, accessed 1 November 2015).
 - 137 Hope R, Kendall T, Langer A, Barnighausen T. Health system integration of sexual and reproductive health and HIV services in sub-Saharan Africa: a scoping study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(Suppl 4):S259–70.
 - 138 WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en/, accessed 1 November 2015).
 - 139 All in to #EndAdolescentAIDS. Launch document. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014 (<http://allintoendadolescentaids.org/wp-content/uploads/2015/02/ALL-IN-Launch-Document.pdf>, accessed 1 November 2015).
 - 140 Auld AF, Agolory SG, Shiraishi RW, Wabwire-Manger F, Kwesigabo G, Mulenga M et al. Antiretroviral therapy enrollment 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(47):1097–103.
 - 141 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(4):559–68.
 - 142 Grimsrud A, Balkan S, Casas EC, 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(2):e55–66.

- 143 Koech E, Teasdale CA, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS*. 2014;28(18):2729–38.
- 144 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(10):949–55.
- 145 Berheto TM, Haile DB, and 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(9):453–9.
- 146 Bygrave 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(12):e52856.
- 147 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. 2015. In: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe 29th Nov–4th Dec 2015. [Poster A-751-0002-01669].
- 148 Health for the world’s adolescents: a second chance in the second decade. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/second-decade/en/ accessed 1 November 2015).
- 149 Interagency Working Group on Key Populations. HIV and young key populations: a technical brief series – annex 6 of 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 1 November 2015).
- 150 Lost in transition: current issues faced by adolescents living with HIV in Asia Pacific. Bangkok: Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS; 2013 (http://www.unicef.org/eapro/Lost_in_Transitions.pdf, accessed 1 October 2015).
- 151 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(7):e70254.
- 152 Denison JA, Banda H, Dennis AC, Packer 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(1):19358.
- 153 Making health services adolescent friendly: developing national quality standards for adolescent friendly health services. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75217/1/9789241503594_eng.pdf, accessed 1 November 2015).
- 154 Quality assessment guidebook. A guide to assessing health services for adolescent clients. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_9789241598859/en/, accessed 1 November 2015).
- 155 Global standards for quality health-care services for adolescents: a guide to implement a standards-driven approach to improve the quality of health-care services for adolescents. Volume 1: standards and criteria. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183935/1/9789241549332_vol1_eng.pdf?ua=1, accessed 15 September 2015).
- 156 Butler L, Linderfren M, Katz I, Armstrong A. Are adolescent-friendly health services compared to standard health services more effective at ensuring engagement and improved outcomes for adolescents? Web Supplement B.
- 157 Asarnow JR, Jaycox LH, Duan N, LaBorde AP, Rea MM, Murray P et al. Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(3):311–19.
- 158 Barnett B, Liu J, DeVoe M, Duggan AK, Gold MA, Pecukonis E. Motivational intervention to reduce rapid subsequent births to adolescent mothers: a community-based randomized trial. *Ann Fam Med*. 2009;7(5):436–45.
- 159 Belzer ME, Naar-King S, Olsen J, Sarr M, Thornton S, Kahana SY et al. The use of cell phone support for non-adherent HIV-infected youth and young adults: an initial randomized and controlled intervention trial. *AIDS Behav*. 2014;18(4):686–96.
- 160 Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, White NH, Schmitt P, Powell AB 3rd et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3870–4.
- 161 Cohen D, Lislis C, Williams WR, Brunson CF, Batstone T. Exploratory study to evaluate the provision of additional midwifery support to teenage mothers. *Public Health*. 2011;125(9):632–8.
- 162 Colby SM, Monti PM, O’Leary Teyvay T, Barnett NP, Spirito A et al. Brief motivational intervention for adolescent smokers in medical settings. *Addict Behav*. 2005;30(5):865–74.
- 163 Cowan FM, Pascoe SJ, Langhaug LF, Mavhu W, Chidiya S, Jaffar S et al. The Regai Dzive Shiri project: results of a randomized trial of an HIV prevention intervention for youth. *AIDS*. 2010;24(16):2541–52.

- 164 Doyle AM, Ross D, Maganja K, Baisley K, Masesa C, Andreasen A et al. Long-term biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: follow-up survey of the community-based MEMA kwa Vijana Trial. *PLoS Med.* 2010;7(6):e1000287.
- 165 Ross DA, Chagalucha J, Obasi AI, Todd J, Plummer ML, Cleophas-Mazige B et al. Biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: a community-randomized trial. *AIDS.* 2007;21(14):1943–55.
- 166 Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):483–91.
- 167 Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a text-messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(12):1332–8.
- 168 Chernick LS, Westhoff C, Ray M, Garcia M, Garth J, Santelli J et al. Enhancing referral of sexually active adolescent females from the emergency department to family planning. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(4):324–8.
- 169 Elliott L, Henderson M, Nixon C, Wight D. Has untargeted sexual health promotion for young people reached its limit? A quasi-experimental study. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(5):398–404.
- 170 Funck-Brentano I, Dalban C, Veber F, Quartier P, Hefez S, Costagliola D et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS.* 2005;19(14):1501–8.
- 171 Gilmer TP, Ojeda VD, Fawley-King K, Larson B, Garcia P. Change in mental health service use after offering youth-specific versus adult programs to transition-age youths. *Psychiatr Serv.* 2012;63(6):592–6.
- 172 Ngo AD, Ha TH, Rule J, Dang CV. Peer-based education and the integration of HIV and sexual and reproductive health services for young people in Vietnam: evidence from a project evaluation. *PLoS One.* 2013;8(11):e80951.
- 173 Olson AL, Gaffney CA, Lee PW, Starr P. Changing adolescent health behaviors: the healthy teens counseling approach. *Am J Prev Med.* 2008;35(5 Suppl):S359–64.
- 174 Teasdale CA, Chege D, Fayorsey R, Abrams EJ. Impact of youth and adolescent friendly services on retention of 10-24 year olds in HIV care and treatment programs in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(2):e56–9.
- 175 Davila JA, Miertschin N, Sangsiry S, Schwarzwald H, Henley C, Giordano TP. Centralization of HIV services in HIV-positive African-American and Hispanic youth improves retention in care. *AIDS Care.* 2013;25(2):202–6.
- 176 Deogan C, Ferguson J, Stenberg K. Resource needs for adolescent friendly health services: estimates for 74 low- and middle-income countries. *PLoS One.* 2012;7(12):e51420.
- 177 Kempers J, Ketting E, and Lesco G. Cost analysis and exploratory cost-effectiveness of youth-friendly sexual and reproductive health services in the Republic of Moldova. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:316.
- 178 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. Conducted Sept 2014. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 15 February 2016).
- 179 Bernays S, Papparini 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.
- 180 Wolmarans L, Van der Kwaak A, Beanland R. National HIV programme managers' perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection. Conduct of a survey to update the World Health Organization's consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2015. Royal Tropical Institute KIT Health and Education. Web Supplement B.
- 181 Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva; World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>, accessed 1 November 2015).
- 182 Brown C, Lilford R. Evaluating service delivery interventions to enhance patient safety. *BMJ.* 2008;337:a2764.
- 183 WHO global strategy on people-centred and integrated health services. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/global-strategy/en/>, accessed 15 February 2016).
- 184 People-centred and integrated health services: an overview of the evidence. Geneva; World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/evidence-overview/en/>, accessed 1 November 2015).
- 185 Heiby J. The use of modern quality improvement approaches to strengthen African health systems: a 5-year agenda. *Int J Qual Health Care.* 2014;26(2):117–23.
- 186 A model quality assurance system for procurement agencies: recommendations for quality assurance systems focusing on

prequalification of products and manufacturers, purchasing, storage and distribution of pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2007 (Technical Report Series, No. 937; <http://www.who.int/medicines/publications/ModelQualityAssurance.pdf>, accessed 31 October 2015).

- 187 WHO, Interagency Task Team on Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Their Children (IATT), UNICEF. Factsheet on lopinavir and ritonavir oral pellets 40 mg/10 mg. UNICEF, WHO; 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>, accessed 16 October 2015).
- 188 WHO, US CDC. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en/>, accessed 18 January 2016).





МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА

7

| | | |
|-----|--|-----|
| 7.1 | Введение | 312 |
| 7.2 | Выбор параметров | 312 |
| 7.3 | Сбор и разбивка данных | 318 |
| 7.4 | Анализ и укрепление систем мониторинга и оценки | 318 |
| 7.5 | Оценка, в том числе воздействия и эффективности программ | 321 |
| 7.6 | Другие ключевые аспекты мониторинга | 321 |

7 МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА

7.1 Введение

По мере того, как страны будут адаптировать и выполнять эти рекомендации, механизмам и системам мониторинга и оценки необходимо будет проводить сбор и анализ информации, чтобы поддержать реализацию этих рекомендаций и максимально усилить их воздействие. Мониторинг и оценка будут помогать руководителям программ определять эффективность проводимых мероприятий и уровень взаимодействия между соответствующими медицинскими службами на всех последовательных этапах тестирования, лечения и помощи при ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваниях. Такая информация имеет важное значение для выявления и устранения недостатков или пробелов в деятельности программ, а также для адекватной оценки проблемы выбытия пациентов и принятия ответных мер. Системы мониторинга пациентов также имеют важное значение для поддержки людей, получающих лечение, и в течение длительного времени, и в те моменты, когда они меняют клинику и районы проживания, чтобы обеспечить их удержание в системе оказания помощи. В ходе выполнения программы важное значение для оценки и оптимизации ее воздействия на уровне страны имеет также мониторинг результатов на индивидуальном и популяционном уровне, включая токсичность и нежелательные явления, лекарственную устойчивость, вирусную супрессию, смертность, выживаемость и частоту случаев.

Сбор данных можно осуществлять разными способами, включая следующие подходы: плановое предоставление данных всеми учреждениями или дозорными участками; использование районных информационных систем здравоохранения, проведение популяционных обследований; сбор и анализ данных эпиднадзора; наблюдение за когортами людей, живущих с ВИЧ; и периодическая оценка. Мониторинг результатов выполнения программы и процессов можно также осуществлять с помощью изучения деятельности учреждений или анализа обновленных списков имеющихся услуг; документирования наличия и уровня подготовки кадров; и мониторинга наличия лекарственных и диагностических средств на разных географических и учрежденческих уровнях. В случаях, когда плановый мониторинг невыполним или нецелесообразен, можно рассмотреть возможность проведения специальных исследований.

При выборе наилучших способов сбора важнейших данных следует также стремиться к обновлению существующих систем мониторинга, например, за счет укрепления взаимосвязей между мониторингом служб борьбы с ТБ и служб АРТ, а также включения мониторинга лекарственной устойчивости ВИЧ в имеющиеся информационные системы здравоохранения.

Вовлечение общественности в мониторинг и оценку также имеет важнейшее значение для понимания причин успехов и неудач, особенно при оценке определяющих факторов, представлений, ценностей и предпочтений людей, живущих с ВИЧ, ключевых групп и всего населения в отношении доступа к службам и их использования.

7.2 Выбор параметров

В 2015 г. ВОЗ опубликовала *Сводное стратегическое информационное руководство по ситуации с ВИЧ-инфекцией в секторе здравоохранения*, в котором предоставлены исчерпывающие рекомендации

по мониторингу национальных и мировых мер, предпринимаемых сектором здравоохранения для борьбы с ВИЧ, включая использование АРВ-препаратов для лечения и профилактики (1).

Руководства предлагают 50 национальных параметров, в том числе 10 глобальных, для оказания помощи национальным программам по борьбе с ВИЧ в проведении мониторинга и оценке эффективности программ, а также в определении их влияния на всех последовательных этапах профилактики, лечения и помощи.

50 параметров национальной программы могут быть использованы для описания статуса эпидемии ВИЧ-инфекции и определения того, как могут быть улучшены меры по борьбе с ВИЧ. Странам следует выбрать соответствующие параметры, которые будут включены в национальную систему мониторинга и оценки, с учетом особенностей и условий страны, а также предоставляемых услуг. Как правило, страны предпочитают использовать большую часть этих параметров, чтобы получить предметный и всеобъемлющий обзор, который дает представление об отслеживании и управлении их программ по борьбе с ВИЧ. Для обеспечения сопоставимости ВОЗ рекомендует, чтобы отчетность, получаемая от стран и финансирующих организаций, придерживалась одних и тех же определений этих параметров, которые были согласованы с основными партнерами и со странами в ходе расширенных консультаций. К параметрам национальной программы, имеющим особое значение для осуществления этих руководств, относятся те, которые связаны со следующим:

- оказание услуг ключевым группам населения;
- Постконтактная и доконтактная профилактика (ДКП);
- тестирование на ВИЧ;
- взаимодействие со службами, обращение за помощью и удержание в системе лечения;
- предоставление АРТ;
- предоставление лечения и помощи беременным и кормящим женщинам (профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР));
- предоставление лечения и помощи детям по поводу ВИЧ-инфекции;
- коинфекция ТБ/ВИЧ;
- другие сопутствующие заболевания и инфекции;
- мониторинг токсичности;
- лекарственно-устойчивая ВИЧ-инфекция (ЛУ-ВИЧ);
- вирусная супрессия; и
- оценка воздействия (показатели смертности, распространенности и частоты случаев).

Подробные таблицы параметров для каждой из этих программных областей на всех последовательных этапах тестирования, лечения и помощи представлены в главе 2 опубликованного ВОЗ в 2015 г. *Сводного стратегического информационного руководства по ситуации с ВИЧ-инфекцией в секторе здравоохранения.*

10 глобальных параметров входят в число 50 предложенных национальных параметров и предоставляют важную информацию, необходимую для определения ключевых вопросов для улучшения ответных мер сектора здравоохранения в борьбе с ВИЧ. Каждый из этих параметров отражает важный шаг в последовательных этапах профилактики, лечения и помощи при ВИЧ-инфекции. Вместе эти 10 глобальных параметров представляют собой **минимальный** набор информации, необходимый для глобальной отчетности. Для того, чтобы обеспечить общую платформу для глобального мониторинга и сравнения между странами, национальные руководители должны включать 10 глобальных параметров в число национальных параметров, отобранных для системы мониторинга и оценки. 10 параметров представлены в таблице 7.1.

Таблица 7.1. Десять глобальных параметров мониторинга ответных мер сектора здравоохранения в борьбе с ВИЧ

| Параметр | Соответствие последовательности этапов | Обоснование глобального мониторинга | Разбивка данных | Источники и задачи |
|---|---|--|--|---|
| <p>1. Люди, живущие с ВИЧ Количество и % взрослых и детей, живущих с ВИЧ 4: Количество людей, живущих с ВИЧ 3: Популяция</p> | Целевая популяция последовательного оказания помощи при ВИЧ-инфекции. Служит в качестве числителя или знаменателя для нескольких других оценок в последовательности этапов. | Отражает эпидемический статус и потребность в услугах | Пол, возраст, ключевая группа населения, ¹ наличие беременности, соответствие критериям назначения АРТ, распространенность ВИЧ среди больных ТБ (LINK.5), местонахождение | NEEDS.1 ² Получены из наблюдений, обследований и программных данных, обзора «знай свою эпидемию», согласованного на международном уровне моделирования |
| <p>2. Внутреннее финансирование % внутренних бюджетных расходов в общем объеме расходов на борьбу с ВИЧ 4: Внутренние бюджетные расходы на борьбу с ВИЧ 3: Общий объем расходов на борьбу с ВИЧ</p> | Важно для обеспечения стабильного финансирования мер по борьбе с ВИЧ | Используется для оценки ассигнований и доли участия правительства, а также выявления дефицита финансирования | Ключевая группа населения и другие целевые популяции, программные категории, такие как профилактика, лечение и помощь | RES.31 Оценка расходов на медицину и национальных расходов на борьбу со СПИДом может помочь фиксировать расходы и отслеживать тенденции. |
| <p>3. Профилактика в ключевой группе населения а) для работников коммерческого секса, % сообщивших об использовании презерватива с последним клиентом б) для мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, % сообщивших об использовании презерватива во время последнего анального секса с партнером-мужчиной с) для людей, употребляющих инъекционные наркотики, количество игл и шприцов, распределенных на человека д) для населения в целом, % женщин и мужчин в возрасте 15–49 лет, которые использовали презерватив во время последнего полового акта</p> | Отражает профилактические меры в ключевых группах населения и населения в целом, чтобы контролировать риск передачи инфекции и предотвратить новые случаи ВИЧ-инфекции | Использование презервативов со случайными половыми партнерами или партнерами высокого риска и обеспечение чистыми иглами и шприцами отражают ключевые меры и могут быть последовательно оценены во всех странах. | Пол (женщина, мужчина, трансгендер), возраст, местонахождение | а) PREV.1.a б) PREV.1.b с) KPOP.2 д) PREV.1.d Собраны путем обследований. Необходимо интерпретировать на основе охвата и выборки обследования. В том числе применение ДКП, в соответствующих случаях. |

¹ In many settings, key population-specific data cannot be collected from routine programme monitoring; surveys are required.

² Indicator labels in this column, such as NEEDS.1, represent specific indicators referred to in the 2015 WHO Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector.

Таблица 7.1. (продолжение)

| Параметр | Соответствие последовательности этапов | Обоснование глобального мониторинга | Разбивка данных | Источники и задачи |
|--|---|--|---|--|
| <p>4. Люди, живущие с ВИЧ, которым поставлен диагноз</p> <p>% людей, живущих с ВИЧ, которым был поставлен диагноз</p> <p>4: Количество людей, живущих с ВИЧ, которым был поставлен диагноз и которые получили свои результаты</p> <p>3: Количество людей, живущих с ВИЧ</p> | <p>Установление диагноза и осведомленность о ВИЧ-положительном статусе являются толчком к обращению за помощью и лечению. Кроме того, тестирование на ВИЧ может повлиять на принятие профилактических мер в поведении как среди ВИЧ-положительных, так и среди ВИЧ-отрицательных людей.</p> | <p>Тестирование на ВИЧ является ключевым фактором для эффективного реагирования на ВИЧ.</p> | <p>Пол, возраст, ключевая группа населения, беременные женщины, больные ТБ, другие целевые популяции, местонахождение</p> | <p>HTS.1</p> <p>Доля людей, живущих с ВИЧ, в конкретных группах населения, прошедших тестирование, также должны контролироваться на глобальном уровне, включая</p> <p>а) ключевые группы населения,</p> <p>б) беременных женщин, и</p> <p>с) больных туберкулезом.</p> <p>Информация, полученная из программных данных, на основе обследования населения и специальных обследований в ключевых группах населения</p> |
| <p>5. Охват оказанием помощи при ВИЧ-инфекции</p> <p>Количество и % людей, живущих с ВИЧ, которые получают помощь по поводу ВИЧ-инфекции (включая АРТ)</p> <p>4: Количество людей, живущих с ВИЧ, которые получили помощь по поводу ВИЧ-инфекции в течение последних 12 месяцев ИЛИ прошли тестирование на CD4 или вирусную нагрузку ИЛИ получают АРТ в настоящее время</p> <p>3: Количество людей, живущих с ВИЧ</p> | <p>Отражает взаимодействие со службами по оказанию помощи путем измерения охвата оказанием помощи при ВИЧ-инфекции и прогресса на пути к обеспечению всеобщего доступа к медицинской помощи (в том числе к АРТ)</p> | <p>Помогает отслеживать глобальные тенденции в области охвата оказанием помощи и лечения всех популяций людей, живущих с ВИЧ</p> | <p>Пол, возраст, ключевая группа населения, стадия лечения (т.е. не получающие или уже получающие АРТ), местонахождение</p> | <p>LINK.2</p> <p>Числитель основывается на данных программ подсчета людей, живущих с ВИЧ, которые проходят клинические или лабораторные обследования или получают АРТ, как показатель получения медицинской помощи.</p> <p>Знаменатель обычно вычисляется.</p> |

Таблица 7.1. (продолжение)

| Параметр | Соответствие последовательности этапов | Обоснование глобального мониторинга | Разбивка данных | Источники и задачи |
|--|---|--|---|--|
| <p>6. Получающие АРТ в настоящее время Количество и % людей, живущих с ВИЧ, которые получают АРТ</p> <p>4: Количество людей, живущих с ВИЧ, которые получают АРТ</p> <p>3: Количество людей, живущих с ВИЧ</p> | Оценивает, в какой степени удовлетворяется потребность в АРТ | Отслеживает тенденции в сфере охвата АРТ на национальном и глобальном уровнях | Пол, возраст, ключевая группа населения, схема лечения, местонахождение | <p>ART 3.</p> <p>Числитель основывается на статистических данных по программе; знаменатель обычно вычисляется с помощью модели, согласованной на международном уровне. Для обеспечения согласованности в глобальной отчетности, количество людей, живущих с ВИЧ, используется в качестве знаменателя. Для использования на национальном уровне, охват также следует рассчитывать путем применения национальных критериев пригодности для вычисления знаменателя (ART.2).</p> |
| <p>7. Удержание на АРТ % людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, кто продолжает получать АРТ через 12 месяцев после ее начала</p> <p>4: Количество пациентов, получающих АРТ, остающихся в живых, и продолжающих получать АРТ через 12 месяцев (или 24, 36, 48, 60 месяцев и т.д.) после ее начала</p> <p>3: Количество пациентов, начавших АРТ за 12 месяцев (или 24, 36, 48, 60 месяцев) до начала отчетного года. Сюда входят те, кто умер после начала терапии, те, кто прекратил терапию и те, кто был потерян для последующего наблюдения, по состоянию на 12-й месяц (или 24, 36, 48, 60 и т.д.).</p> | <p>После начала АРТ лечение продолжается на протяжении всей жизни. Удержание на АРТ важно для достижения желаемых результатов последовательных этапов оказания помощи при ВИЧ-инфекции.</p> | Указывает на качество услуг и продолжающееся удержание на АРТ людей, живущих с ВИЧ | Пол, возраст, беременность или кормление грудью во время начала АРТ; дополнительно: коинфекция ТБ также 24, 36 месяцев и более длительные периоды | <p>ART.5</p> <p>Отслеживает когорту людей, живущих с ВИЧ, которые начали получать АРТ. Требуется систематический анализ тех, кто был потерян для последующего наблюдения, чтобы определить истинные исходы, в том числе характер смертности.</p> |

Таблица 7.1. (продолжение)

| Параметр | Соответствие последовательности этапов | Обоснование глобального мониторинга | Разбивка данных | Источники и задачи |
|---|---|--|---|---|
| <p>8. Вирусная супрессия % людей, живущих с ВИЧ, с супрессией вирусной нагрузки</p> <p>Ч: Количество людей, живущих с ВИЧ, с супрессией вирусной нагрузки (< 1000 копий/мл) на фоне АРТ. Знаменатель, основывающийся на уровне популяции: Количество людей, получающих АРТ в течение последних 12 месяцев</p> <p>Знаменатель, основывающийся на программе: Количество людей, получающих АРТ, которые выполняли тестирование на вирусную нагрузку в течение последних 12 месяцев</p> | Оценивает процентную долю людей с супрессией вирусной нагрузки на фоне АРТ. Значительная доля пациентов с супрессией вирусной нагрузки подразумевает низкие показатели дальнейшей передачи инфекции. Также следует проводить мониторинг супрессии вирусной нагрузки в когорте пациентов, получающих АРТ через 12 месяцев после ее начала (VL.1) | Вирусная супрессия является показателем успешного лечения и снижения потенциала передачи инфекции. | Пол, возраст, местонахождение | VLS.3 Предоставляет сведения о показателях вирусной нагрузки в разных популяциях людей, получающих АРТ. Также может оцениваться по времени, прошедшему с момента начала АРТ, как когорты. Супрессия вирусной нагрузки определяется уровнем < 1000 копий/мл. |
| <p>9. Летальные исходы, связанные со СПИДом Количество летальных исходов, связанных со СПИДом, на 100 000 населения</p> <p>Ч: Общее количество людей, умерших от заболеваний, связанных со СПИДом, в течение 12 месяцев</p> <p>З: Население (100 000)</p> | Оценивает итоговое количество неблагоприятных исходов лечения и случаев неэффективного лечения | Показывает тенденции в смертности среди людей, живущих с ВИЧ; можно сравнить с другими причинами летальных исходов | Пол, возраст, ВИЧ-положительный ТБ, местонахождение | ИМР.1 Анализ выборки и данных о смертности в учреждении Постоянное совершенствование учета естественного движения населения будет способствовать измерению этого показателя. Для анализа тенденций количество смертей можно сравнить с числом людей, живущих с ВИЧ. |
| <p>10. Новые случаи инфицирования Частота новых случаев ВИЧ-инфекции: количество новых случаев ВИЧ-инфекции на 1000 человек неинфицированного населения</p> <p>Ч: Количество новых случаев инфицирования</p> <p>З: 1000 человек неинфицированного населения включают общую популяцию минус число людей, живущих с ВИЧ..</p> | Отражает воздействие профилактики и лечения ВИЧ | Важно для мониторинга эпидемических тенденций, определения возможных изменений в общей картине и планирования потребностей | Пол, возраст, способ передачи (для детей), ключевая группа населения, другие целевые популяции, местонахождение | ИМР.2 Оценки должны быть рассчитаны с использованием моделей, согласованных на международном уровне, когорт и данные о распространенности ВИЧ в разных возрастных группах. Прогнозирует направление эпидемии. |

Источник: Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>).

7.3 Сбор и разбивка данных

Разбивка данных по возрасту, полу, ключевой группе населения, местонахождению, наличию беременности или кормления грудью имеет важное значение для проведения анализа выбранных параметров. Разбивка данных позволяет ориентировать мероприятия на национальном уровне для достижения максимального эффекта.

В отношении всех собранных данных должна соблюдаться конфиденциальность, особенно это касается ключевых групп населения, которые сталкиваются со значительным социальным отторжением и дискриминацией. Все данные должны надежно храниться, а персонал, занимающийся сбором и хранением данных, должен быть правильно обучен соблюдать конфиденциальность.

7.4 Анализ и укрепление систем мониторинга и оценки

Рекомендации, содержащиеся в данном руководстве, могут потребовать некоторой адаптации к системе мониторинга и оценки, в том числе:

- объединять параметры и определять их приоритетность в целях согласования отчетности, по мере обновления планов мониторинга и оценки;
- уделять особое внимание источникам данных и приоритетам обследований для оптимизации данных;
- раздельное планирование и увеличение аналитического потенциала для совокупной оценки данных по всей последовательности мер сектора здравоохранения;
- использование данных для принятия решений в рамках регулярных пересмотров программ;
- оценка влияния каждого последовательного этапа на получаемые результаты для подтверждения и улучшения ответных мер; и
- адаптация систем мониторинга и оценки для содействия анализу конечных результатов для дифференцированных моделей медицинской помощи, в том числе данных, идентифицирующих пациентов для улучшения последующего наблюдения и отслеживания.

В главе 3 опубликованного ВОЗ в 2015 г. Сводного стратегического информационного руководства по ситуации с ВИЧ-инфекцией в секторе здравоохранения представлены рекомендации, касающиеся пяти ключевых источников стратегической информации о ситуации с ВИЧ-инфекцией в секторе здравоохранения (Вставка 7.1). Важнейшие элементы для оценки последовательного оказания помощи будут зависеть от интеграции различных источников данных. Регулярный мониторинг пациентов и сообщения о случаях ВИЧ формируют основу данных, необходимых для оценки последовательного оказания помощи с течением времени, а также в моменты перехода пациентов в другие медицинские учреждения. Для создания надежных систем мониторинга и оценки, которые могут точно оценить последовательное оказание помощи и учитывают новые рекомендации, содержащиеся в этих руководствах, потребуется следующее:

- улучшение мониторинга обращения за помощью и удержания в системе оказания услуг при ВИЧ-инфекции;
- точный учет переходов и потерь;
- обновление элементов данных, необходимых для мониторинга пациентов в соответствии с новыми рекомендациями (например, лечение всех людей, живущих с ВИЧ, независимо от уровня CD4, предоставление ДКП, изменения в схемах лечения, мониторинг вирусной нагрузки и частоты посещений клиники и аптеки);
- пересмотр категорий для разбивки данных и связей и взаимодействий между системами мониторинга АРВ-препаратов для ППМР, ТБ и АРТ; и
- переход на электронные системы там, где это осуществимо.

Вставка 7.1. Обзор пяти ключевых источников стратегической информации о ситуации с ВИЧ-инфекцией в секторе здравоохранения

1. СИСТЕМА ОТЧЕТНОСТИ УЧРЕЖДЕНИЙ И ВЫЕЗДНЫХ БРИГАД

(Постоянный сбор минимальных наборов данных)

- a. Данные мониторинга пациентов: получены из индивидуальных медицинских карт. Данные вводятся в электронные базы данных или бумажные картотеки, переносятся в рукописные журналы и разбиваются по категориям в обычных формах отчетности. Включают данные из лабораторий и аптек.
- b. Данные о новых случаях ВИЧ: от обычного наблюдения, на основании вновь диагностированных случаев ВИЧ, о которых в вышестоящие организации сообщают медицинские учреждения и поставщики услуг здравоохранения, предпочтительно в виде отдельных электронных записей с ключевой информацией (возраст, пол, способ передачи, уровень CD4 и вирусной нагрузки на момент постановки диагноза).
- c. Данные, полученные от выездных бригад: на основании записей, ведущихся неправительственными организациями, ведущими работу с населением и/или общественными работниками здравоохранения и патронажными работниками, которые могут быть, а могут не быть связаны с медицинскими учреждениями, в отношении взаимного обучения, тестирования на ВИЧ (или направлений на него) и взаимодействия со службами оказания помощи отдельным популяциям, например, ключевых групп населения, беременных женщин и ВИЧ-инфицированных матерей, или в определенных местах.

2. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ

(регулярный, периодический или разовый сбор данных)

- a. Финансовая информация и данные системы здравоохранения: бюджеты, финансовые отчеты, сметы расходов на медицинские цели, оценки национальных расходов в связи со СПИДом, данные системы управления закупками и поставками, данные о людских ресурсах и ключевых направлениях политики, связанной с ВИЧ, профилактикой, лечением и помощью при ВИЧ-инфекции.
- b. Перечень медицинских учреждений (с указанием уникальных идентификаторов учреждений)

3. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ

(периодический сбор данных)

- a. Население в целом: например, Исследование в области демографии и здравоохранения (Demographic and Health Survey - DHS), Обследование показателей СПИДа (AIDS Indicator Survey - AIS), Кластерное обследование по многим показателям (Multiple Indicator Cluster Survey - MICS)
- b. Ключевые группы населения: интегрированный биологический и поведенческий эпиднадзор ((IBBS).

4. ОЦЕНКА УЧРЕЖДЕНИЙ

(периодический сбор данных)

- a. Статистические данные учреждения или обследования, например, оценка доступности и готовности услуг (SARA), оценка предоставления услуг (SPA), надзор за первичной лекарственной устойчивостью ВИЧ (PDR) и приобретенной лекарственной устойчивостью ВИЧ (ADR).
- b. Данные дозорного эпиднадзора, собранные в течение длительного времени на дозорных участках.

5. УЧЕТ ЕСТЕСТВЕННОГО ДВИЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

(непрерывное, обязательное ведение записей)

- a. Система регистрации актов гражданского состояния: записи о рождении и смерти; записи о смерти могут включать в себя информацию о причинах смерти.

Источник: Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/>)

Взаимосвязь между этими пятью ключевыми источниками стратегической информации и 10 ключевыми глобальными параметрами последовательного оказания помощи показана на рис. 7.1.

Рису. 7.1. Глобальные параметры ответных мер сектора здравоохранения в борьбе с ВИЧ



Источник: Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>).

7.5 Оценка, в том числе воздействия и эффективности программ

Конечной целью мониторинга и оценки является предоставление данных для лиц, принимающих решения, для использования их во всех точках цикла программ по борьбе с ВИЧ. Регулярные пересмотры программ позволяют использовать данные для принятия решений и помогают проводить информированную политику, чтобы улучшить предоставление услуг по профилактике и лечению. Поэтому плановый мониторинг должен дополняться систематическим анализом и пересмотрами программ для оценки эффективности и воздействия программ по борьбе с ВИЧ как в целом, так и в отношении конкретных приоритетных областей. Социология и исследования, посвященные реализации, также важны для оценки представлений и ценностей получателей услуг и местных сообществ, а также препятствий и благоприятных факторов, с которыми сталкиваются люди, и их практического опыта в отношении предоставления и получения услуг.

7.5.1 Анализ последовательного оказания помощи

Определенные параметры поддерживают анализ последовательных этапов тестирования, лечения и помощи людям, живущим с ВИЧ. Анализ последовательного оказания помощи помогает выявить тенденции, прогресс, пробелы и узкие места в предоставлении услуг и разработке решений и усовершенствований. Последовательность оказания помощи, представленная ВОЗ в 2015 г. в стратегических информационных руководствах, позволяет отдельным параметрам взаимодействовать как друг с другом, так и с получаемыми результатами и оказываемым влиянием. Анализ последовательного оказания помощи может производиться на основе когорт или на основе разных популяций.

На разных уровнях национальной системы здравоохранения информационные потребности могут отличаться, и все национальные стратегические планы по борьбе с ВИЧ должны включать в себя четкий план применения данных с целью их эффективного использования для принятия решений.

При регулярных пересмотрах программ следует оценивать каждый последовательный этап, тестирование, профилактику и лечение, для выявления и измерения прогресса, пробелов и влияния на тенденции в области заболеваемости и смертности.

7.6 Другие ключевые аспекты мониторинга

7.6.1 Мониторинг токсичности АРВ-препаратов

У людей, получающих АРТ, могут развиваться токсические реакции на один или несколько АРВ-препаратов или на другие лекарственные средства, которые они принимают. Основные токсические проявления, связанные с АРВ-препаратами, описаны в разделе 4.6.2. Поскольку все большее число людей подвергается более раннему и длительному воздействию АРВ-препаратов, мониторинг токсичности должен стать основным компонентом программ по лечению и профилактике ВИЧ. Токсичность, связанная с приемом АРВ-препаратов, является одной из наиболее частых причин несоблюдения режима лечения, прекращения лечения и замены препаратов. Плановый мониторинг позволяет получать данные о распространенности и клинической значимости серьезных проявлений токсичности АРВ-препаратов и их влиянии на соблюдение режима лечения, результаты лечения пациентов и их удержание в программе оказания помощи. ВОЗ рекомендует дополнять регулярный мониторинг активным дозорным эпиднадзором токсичности с помощью специальных исследований и обследований на дозорных участках.

ВОЗ рекомендует странам использовать стандартизованный подход к интегрированию мониторинга токсичности в национальные системы мониторинга и оценки. Такой подход определяет минимальный набор элементов данных для сообщения о степени токсичности и ее влияния на прекращение лечения.

Плановый мониторинг токсичности АРВ-препаратов

Ключевым показателем для планового мониторинга токсичности является «процент пациентов, получающих АРТ, у которых отмечены токсические проявления, ограничивающие возможность лечения, определяемые как угрожающее жизни заболевание, смерть, госпитализация, инвалидность или ведущие к прекращению лечения или замене». В 2015 году ВОЗ установил этот показатель для мониторинга национальной программы. Данные, собранные из клинических записей пациентов и журналов учета АРТ, с разбивкой по схеме АРТ, полу, возрасту, наличию беременности, коинфекции ТБ/ВИЧ и, если имеется информация, принадлежности к ключевой группе населения, предоставляют дополнительную информацию о популяциях, подвергающихся повышенному риску токсичности из-за экологических и поведенческих факторов, сопутствующих заболеваний и совместного применения других препаратов. Важно также оценивать токсичность в контексте общих причин для несоблюдения режима лечения и потерь для последующего наблюдения.

Эпиднадзор за токсичностью, связанной с АРВ-препаратами

Когда необходимы дополнительные данные для проведения информированной политики и улучшения результатов лечения, ВОЗ рекомендует усилить эпиднадзор за токсичностью основных АРВ-препаратов на дозорных участках. ВОЗ предоставляет руководство по проведению специальных исследований в двух основных областях:

- активный эпиднадзор за токсичностью, вызванной АРВ-препаратами, в существующих сигнальных когортах. Преимущество проведения активного эпиднадзора за токсичностью в рамках существующих когорт, созданных в стране с целью мониторинга и оценки, заключается в том, что эти когорты имеют надежную систему сбора клинических данных и данных о токсичности. Концентрация внимания на одном препарате или частоте основных проявлений токсичности позволит повысить точность оценки.
- эпиднадзор за проявлениями токсичности АРВ-препаратов во время беременности и кормления грудью: включает проспективный реестр воздействия на беременность, где отмечаются проявления токсичности среди беременных женщин и новорожденных, системы эпиднадзора за врожденными дефектами для оценки исходов родов, а также проспективный мониторинг в когортах пар мать-ребенок для выявления токсичности от рождения до окончания периода грудного вскармливания.

ВОЗ предлагает техническое руководство и помощь в мониторинге токсичности для планового мониторинга и оценки или посредством специальных обследований: http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html.

В опубликованном в марте 2014 г. дополнении к объединенным руководствам ВОЗ от 2013 г. по применению антиретровирусных препаратов содержатся отдельные главы, посвященные включению эпиднадзора за токсичностью в программы проведения АРТ и эпиднадзору за токсичностью АРВ-препаратов во время беременности и кормления грудью (2). ВОЗ также разработала серию технических инструкций по мониторингу токсичности АРВ-препаратов (3).

Специальные аспекты, касающиеся беременных и кормящих женщин

При плановом мониторинге токсичности АРВ-препаратов во время беременности и грудного вскармливания ВОЗ рекомендует сконцентрировать внимание в трех областях:

- неблагоприятные исходы со стороны матери: мониторинг ограничивающей возможность лечения токсичности, связанной с проведением АРТ у беременных женщин;
- неблагоприятные исходы родов: мониторинг токсичности у плода в утробе матери, проявляющейся как мертворождения, преждевременные роды, низкий вес при рождении, крупные врожденные пороки развития или ранняя младенческая смертность;
- неблагоприятные исходы со стороны детей грудного и более старшего возраста: мониторинг состояния здоровья у младенцев и детей младшего возраста, подвергшихся воздействию АРВ-препаратов через грудное молоко, в особенности, выявление любых воздействий на рост и развитие. Мониторинг неблагоприятных исходов родов может проводиться в плановом порядке путем интеграции дополнительного параметра в национальную систему мониторинга и оценки. Проведение формальной

оценки является целесообразным, если сообщается о частоте случаев преждевременных родов (<37 недель), равной или превышающей примерную оценку их ожидаемой частоты.

7.6.2 Эпиднадзор за лекарственной устойчивостью

По мере увеличения масштабов АРТ, появление на популяционном уровне значимой лекарственной устойчивости ВИЧ (ЛУ-ВИЧ) стало глобальной проблемой. ЛУ-ВИЧ отрицательно сказывается на эффективности АРТ и устойчивом снижении заболеваемости и смертности, связанных с ВИЧ. Как отмечалось в глобальном докладе ВОЗ по ЛУ-ВИЧ в 2012 году (4), уровни лекарственной устойчивости медленно повышаются. Устойчивость еще не достигла того уровня, который ставит под угрозу эффективность программ АРТ, но эта тенденция вызывает беспокойство, кроме того, начали поступать сообщения о высоком уровне устойчивости к ННИОТ среди ЛЖВ, начинающих АРТ. Усилия по замедлению развития ЛУ-ВИЧ имеют первостепенное значение. ВОЗ рекомендует интегрировать мероприятия по предупреждению и оценке ЛУ-ВИЧ в каждую национальную программу по борьбе с ВИЧ.

Плановый мониторинг показателей раннего предупреждения о ЛУ-ВИЧ

Комплексный эпиднадзор за ЛУ-ВИЧ включает в себя как плановый мониторинг проведения программы АРТ в лечебных учреждениях, с учетом показателей раннего предупреждения (ПРП), так и периодические обследования с целью выявления ЛУ-ВИЧ в конкретных группах населения. Стратегия ВОЗ по ЛУ-ВИЧ (3) (разработанная в 2005 г. и пересмотренная в 2015 г.) рекомендует осуществлять мониторинг ключевых ПРП и использовать их для улучшения качества. ПРП являются индикаторами качества оказания медицинской помощи клинического уровня, которые предупреждают лечебное учреждение и руководителей программ о том, что сложились условия, благоприятствующие вирусологической неэффективности лечения и появлению устойчивости на популяционном уровне. Лекарственная устойчивость не обязательно может проявиться немедленно, если индикатор показывает плохую эффективность; тем не менее, достижение максимальной эффективности при измерении этих показателей поможет свести к минимуму предотвратимую ЛУ-ВИЧ и увеличить до предела долгосрочную вирусную супрессию на популяционном уровне. ПРП включены в число рекомендованных ВОЗ индикаторов эффективности АРТ и вирусной супрессии.

ПРП ЛУ-ВИЧ включают следующее:

- своевременное получение АРВ-препаратов (показатель приверженности лечению)
- удержание на АРТ в течение 12 месяцев
- исчерпание запасов АРВ-препаратов
- супрессия вирусной нагрузки через 12 месяцев после начала АРТ
- охват тестированием на вирусную нагрузку

ВОЗ рекомендовала применять методы проведения оценки ПРП в конкретных учреждениях путем выборки медицинских карт пациентов. Это руководство будет обновлено в 2016 году с целью более точного определения для практического применения сбора данных по ПРП, включая методы, которые предусматривают проведение репрезентативных оценок на национальном уровне с помощью случайной выборки клиник, предоставляющих АРТ.

Основным источником для отчетности по ПРП должны быть стандартные программные данные. Однако стандартные данные не всегда могут быть доступны. Если охват стандартных данных меньше, чем определенный процент, репрезентативный для популяции, соответствующей критериям (например, в некоторых условиях 70% или 80% используется в качестве порогового значения), значения ПРП на уровне клиники не следует объединять, чтобы создать национальную оценку. В зависимости от степени охвата стандартных данных, результаты могут быть полезны на субнациональном уровне для информирования и повышения эффективности на местах. Анализ параметров и планы действий, основанные на результатах, способствуют оптимизации лечения ВИЧ и сводят к минимуму появление ЛУ-ВИЧ.

Обследования на лекарственную устойчивость ВИЧ

В дополнение к регулярному мониторингу ПРП, периодические обследования в отдельных группах населения, способствующие информированному выбору схемы лечения и частоты мониторинга вирусной нагрузки, имеют важное значение и должны быть включены в национальные стратегические планы по борьбе с ВИЧ. ВОЗ предоставила подробное руководство по проведению обследований на ЛУ-ВИЧ (3). Эти периодические обследования позволяют осуществлять репрезентативные оценки распространенности ЛУ-ВИЧ и отслеживать ее развитие в четырех популяциях:

- у людей, начинающих АРТ (PDR), для информированного выбора на национальном уровне АРТ первого ряда, режимов ДКП и рекомендуемой частоты определения вирусной нагрузки (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/pretreatment_drugresistance/en) (6);
- у людей, уже получающих АРТ (ADR), для информированного выбора схем лечения второго ряда, кроме того, обследование в данной популяции дает возможность репрезентативной оценки удержания в программе лечения и супрессии вирусной нагрузки на национальном уровне (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired_drugresistance/en) (5);
- у людей, недавно инфицированных ВИЧ (передающаяся ЛУ-ВИЧ), чтобы документировать и характеризовать передачу вируса с лекарственной устойчивостью;
- у детей младше 18 месяцев, для информированного выбора схемы первого ряда для детей.

ВОЗ рекомендует странам уделять первостепенное внимание обследованиям на первичную и приобретенную лекарственную устойчивость, а также оценивать PDR каждые три года, например, в возрасте 1, 4 и 7 лет, а оценки ADR проводить в возрасте 2, 5 и 8 лет. В качестве альтернативы, эти два типа обследований могут быть объединены и проведены одновременно. Странам следует проанализировать, в каком порядке проводить обследования, в зависимости от типа эпидемии, состояния национальной программы АРТ и степени ее охвата. Данные о ЛУ-ВИЧ должны быть доступны для поддержки принятия решений на национальном уровне, особенно при обновлении руководств по проведению АРТ у взрослых и детей.

В обновленном руководстве по эпиднадзору за лекарственной устойчивостью ВИЧ от 2015 г. предоставлена дополнительная информация о разработке национальных стратегий мониторинга ЛУ-ВИЧ (3).

Подробная информация о ЛУ-ВИЧ доступна на веб-сайте ВОЗ: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en/index.htm>.

Литература

- 1 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 5 October 2015).
- 2 Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; March 2014. See Chapter 12. Surveillance of the toxicity of antiretroviral drugs during pregnancy and breastfeeding and Chapter 13. Surveillance of the toxicity of antiretroviral drugs within ART programmes. (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, accessed 19 October 2015).
- 3 HIV Drug Resistance Surveillance Guidance: 2015 UPDATE (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204471/1/9789241510097_eng.pdf?ua=1).
- 4 WHO HIV drug resistance report 2012. Geneva: WHO; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/>, accessed 12 October 2015).
- 5 Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART. Concept note. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, accessed 19 October 2015).
- 6 Surveillance of HIV Drug Resistance in adults initiating antiretroviral therapy. Concept Note. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/>).

ПУБЛИКАЦИЯ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕКОМЕНДАЦИЙ

8

| | | |
|-----|---|-----|
| 8.1 | Публикация | 326 |
| 8.2 | Распространение и реализация | 326 |
| 8.3 | Полезные инструменты для планирования | 328 |
| 8.4 | Оценка | 329 |

8 ПУБЛИКАЦИЯ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕКОМЕНДАЦИЙ

8.1 Публикация

Эти руководства будут обновляться полностью или частично каждые три года. По мере изменений доказательной базы или потребностей пользователей, будет уделено внимание выпуску технических обновлений по конкретным вопросам.

Руководства будут распространяться в виде печатного издания и в электронном виде на веб-сайте ВОЗ. Дополнения в электронном виде будут содержать всю подтверждающую документацию и фактические данные. Аналитическая записка обобщает новые рекомендации (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en>) и поддерживается различными информационными бюллетенями, посвященными ключевым темам. Распространение будет поддерживаться публикацией в рецензируемых журналах отдельных систематических обзоров и фактических данных.

8.2 Распространение и реализация

Штаб-квартира ВОЗ будет работать в тесном сотрудничестве с региональными и национальными отделениями и партнерами-исполнителями посредством региональных и субрегиональных совещаний для обеспечения коммуникации и адаптации руководств к конкретным условиям страны. Для нахождения оптимальных путей выполнения этих рекомендаций странам следует проанализировать бюджетные и кадровые потребности, а также другие аспекты систем здравоохранения, чтобы выявить имеющиеся в настоящее время ресурсы и системы и определить, в каких областях требуются дополнительные инвестиции. Контрольный перечень 17.1 (приложение 17) выделяет основные вопросы, подлежащие анализу. В процессе анализа следует сверяться с аспектами реализации рекомендаций, которые прилагаются к каждой рекомендации. Решения должны приниматься открыто, с использованием всей имеющейся информации и участием всех заинтересованных сторон, включая значимое участие людей, живущих с ВИЧ (см. Контрольный перечень 17.2, (приложение 17)). Широкое участие заинтересованных сторон в разработке, реализации, мониторинге и оценке политики и стратегий будет способствовать тому, что в результате принятия этих руководств на национальном уровне программы борьбы с ВИЧ-инфекцией будут легитимными, приемлемыми, эффективными, справедливыми и учитывающими потребности населения на местах.

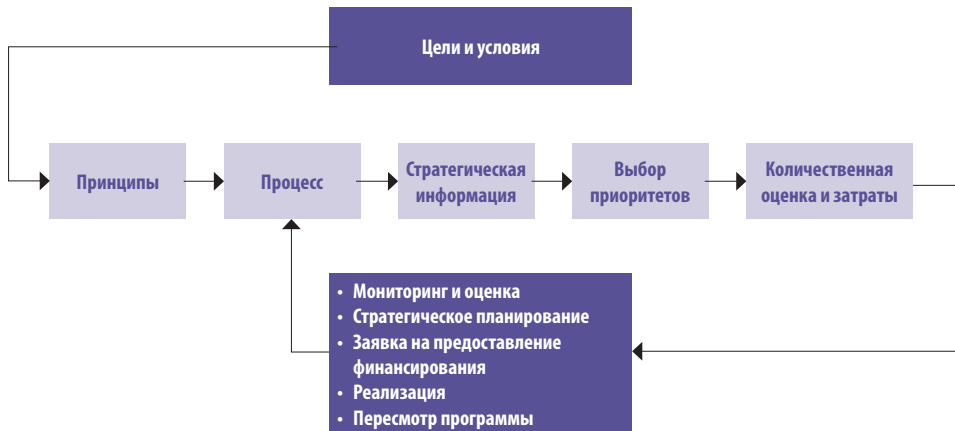
Вопросы лечения, помощи и поддержки и ответных действий на национальном уровне следует рассматривать в более широких рамках деятельности в области охраны здоровья и развития. Устойчивость и эффективность программ борьбы с ВИЧ можно значительно усилить путем обеспечения и укрепления взаимосвязи с другими программами как в области здравоохранения, так и в других областях, для более высоких достижений в области развития (1). Национальные программы должны определить необходимый пакет действенных мероприятий, которые охватывают все этапы непрерывного оказания услуг по профилактике, диагностике, лечению и помощи при ВИЧ-инфекции, включить его в национальный пакет мер по охране здоровья и финансировать его, по крайней мере, частично, через систему финансирования здравоохранения. Этот пакет должен быть адаптирован для различных групп населения, регионов и условий и регулярно пересматриваться и обновляться по мере необходимости. Понимая, что может оказаться невозможным финансировать и реализовать

полный спектр мероприятий и услуг сразу, должен быть принят подход поэтапной реализации и введения основных мер, с постепенным расширением спектра предлагаемых услуг и масштабов охвата населения и сокращением для пользователей расходов из собственных средств.

Рекомендации, включенные в эти руководства, необходимо будет рассматривать в контексте полного спектра мероприятий и услуг в отношении борьбы с ВИЧ, а также в более широком плане, общего национального пакета мер по охране здоровья. В тех случаях, если национальный бюджет предусматривает выделение специальных средств на борьбу с ВИЧ, нужно будет уделять первоочередное внимание тому, как реализуются меры по борьбе с ВИЧ. Если в национальном бюджете средства на борьбу с ВИЧ не предусмотрены, приоритет мероприятий по борьбе с ВИЧ необходимо будет рассматривать в рамках всех «основных» мероприятий в области здравоохранения. Для облегчения этого процесса необходим четкий набор критериев, которые могут быть использованы в рамках комплекса мероприятий и услуг в области борьбы с ВИЧ, а также в более широком плане, в общем национальном пакете мер по охране здоровья.

ВОЗ разработала общую схему для содействия в последовательной реализации программ по борьбе с ВИЧ и другими подобными инфекционными заболеваниями (рис. 8.1). Схема предусматривает структурированный подход к реализации рекомендаций в контексте программных потребностей и имеющихся ресурсов. Средства реализации будут опубликованы вместе с этим руководством и будут включать в себя полезные инструменты для расчета затрат и планирования, а также изучение практического опыта отдельных стран.

Рис. 8.1. Логическая схема осуществления политики в области охраны здоровья и борьбы с ВИЧ



Конечной целью отбора, адаптации и реализации рекомендаций, содержащихся в этих руководствах, является достижение и поддержание всеобщего охвата медицинской помощью, с тем, чтобы оказать наиболее сильное воздействие на эпидемию. Поэтому странам рекомендуется ставить перед собой масштабные цели и прилагать все усилия для их достижения. Тем не менее, различия в степени охвата медицинской помощью, ограниченный потенциал, аспекты, касающиеся ресурсов и проблем качества, часто требуют поэтапного подхода или последовательной реализации новых рекомендаций. Последовательность необходимо обеспечить для того, чтобы реализация каждой рекомендации строилась на другой, чтобы добиться устойчивого расширения масштабов и высокого качества услуг.

8.3 Полезные инструменты для планирования

Оценка размеров затрат, связанных с выполнением новых рекомендаций, является одним из ключевых этапов процесса их реализации. Имеется несколько инструментов и методов калькуляции затрат, которые могут помочь странам провести оценку затрат, обусловленных ВИЧ-инфекцией, и составить смету расходов на проведение мероприятий и оказание услуг, связанных с ВИЧ, как указано ниже. В Приложении 18 представлена более подробная информация о моделях для расчета затрат и планирования, а также четыре примера того, как расчет затрат помогал с выбором различных вариантов реализации в странах.

Система **Spectrum** (2) включает целый ряд моделей и аналитических средств, используемых при принятии решений. К ним относятся несколько программных приложений, включая AIM (AIDS Impact Model [Модель воздействия СПИДа]) и Goals (Cost and Impact of HIV Interventions [Затраты на меры борьбы с ВИЧ и эффект этих мер]). Модули AIM и Resource Needs [Потребности в ресурсах] могут использоваться для оценки эффекта ключевых новых рекомендаций на смертность, связанную со СПИДом, и на число случаев инфицирования грудных детей, а также для оценки потребностей в их лечении и соответствующих затрат. Основными видами данных, необходимых для получения таких оценок, являются демографические прогнозы, тенденции в отношении частоты случаев ВИЧ-инфекции, хронологические данные о количестве людей, получающих АРТ, количество беременных женщин, охваченных ППМР, а также удельные затраты на АРТ для взрослых и на ППМР. Все страны уже подготовили данные AIM в рамках своих национальных эпидемиологических оценок, поэтому заинтересованные страны могут оперативно использовать оба модуля.

Модуль Goals может быть использован для оценки числа случаев ВИЧ-инфекции среди взрослых людей, предотвращенных благодаря АРТ, при различных критериях пригодности и масштабах проведения лечения. Основными необходимыми данными являются: распределение взрослого населения по группам риска (таким, как стабильные пары; лица, имеющие случайных половых партнеров; работницы коммерческого секса; мужчины – клиенты работников секс-бизнеса; мужчины, имеющие секс с мужчинами; трансгендеры и потребители инъекционных наркотиков); характер сексуального поведения в группах риска (количество партнеров в год, количество половых актов из расчета на одного партнера и использование презервативов); и совместное использование игл потребителями инъекционных наркотиков. Модели Goals уже имеются примерно по 25 странам, а другие страны получают такие данные в рамках исследований, посвященных изучению путей передачи инфекции.

OneHealth является программным средством, предназначенным для оптимизации анализа и калькуляции затрат систем здравоохранения, а также для разработки сценариев финансирования на уровне страны. Эта программа специально создана для оценки потребностей инвестиций в здравоохранение в странах с низким и средним уровнями доходов и может использоваться в качестве единой платформы для планирования, калькуляции затрат, анализа воздействия, формирования бюджета и финансирования стратегий, касающихся всех основных заболеваний и компонентов системы здравоохранения. Программы Spectrum и OneHealth можно загрузить бесплатно (3).

ВОЗ и сотрудничающие организации недавно разработали целый ряд инструментов, помогающих проводить количественную оценку лекарственных средств и управлять поставками. Некоторые из них могут быть загружены (4–6) и сопровождаются описанием основного их назначения и областей применения в практических программах. Разработан и также может быть бесплатно загружен вместе с руководством пользователя гибкий инструмент для калькуляции инвестиций в важнейшие факторы, способствующие реализации рекомендаций (такие, как комплексные программы просвещения в вопросах лечения и прав человека, юридические службы, программы борьбы с социальным отторжением и дискриминацией, обучение работников здравоохранения и обеспечение соблюдения законов) (7,8).

Optima (9) - инструмент для прогнозирования развития эпидемии ВИЧ и установления приоритетов для ответных мер, а также оценки. Optima представляет собой математическую модель передачи ВИЧ-инфекции и прогрессирования заболевания, объединенную с экономической и финансовой системой анализа и формальной математической процедурой оптимизации. Анализы определяют оптимальный подход к достижению определенных целей (например, целей национального стратегического плана) в рамках политических, этических и материально-технических ограничений.

AIDS Epidemic Model (AEM) - это инструмент, который отражает основные субпопуляции и способы передачи инфекции, способствующие развитию эпидемии ВИЧ.

8.4 Оценка

Процесс оценки этого руководства будет проводиться на основе изучения обследований, проведенных в 2014 и 2015 годах, чтобы определить, как национальная политика и программы применяют рекомендации, содержащиеся в руководствах. Данные будут доступны в базе оперативных данных ВОЗ для всех стран с низким и средним уровнем доходов и некоторых стран с высоким уровнем дохода, которая обновляется каждые шесть месяцев с целью отражения изменений в политике и процессе реализации.

Литература

- 1 Making fair choices on the path to universal health coverage: final report of the WHO Consultative Group on Equity and Universal Health Coverage. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112671/1/9789241507158_eng.pdf?ua=1, accessed 30 September 2015).
- 2 Avenir health [website] Spectrum software (<http://www.avenirhealth.org/software-spectrum.php>, accessed 9 December 2015).
- 3 OneHealth Tool. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/choice/onehealthtool/en/>, accessed 1 November 2015).
- 4 Global Price Reporting Mechanism [online database]. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd>, accessed 1 November 2015).
- 5 PSM Toolbox [website]. Geneva: Procurement and Supply Management Toolbox; 2013 (<http://www.psmtoolbox.org>, accessed 1 November 2015).
- 6 Avenir Health [website]. Glastonbury, CT: Avenir Health; 2015 (<http://www.avenirhealth.org/>, accessed 1 November 2015).
- 7 The human rights costing tool (HRCT): a tool to cost programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice. Geneva: UNAIDS; 2012 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, accessed 1 November 2013).
- 8 The user guide for the human rights costing tool: costing programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice in the context of HIV. Geneva: UNAIDS; 2012 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, accessed 1 November 2015).
- 9 Optima HIV optimization and analysis tool [website] (<http://optimamodel.com/>, accessed 9 December 2015).

ПРИЛОЖЕНИЯ

| | |
|---|-----|
| Приложение 1: Декларация интересов: Группа по разработке клинических рекомендаций, июнь 2015 | 332 |
| Приложение 2: Декларация интересов: Группа по разработке практических рекомендаций, июнь 2015 | 344 |
| Приложение 3: Декларация интересов; внешние эксперты систематических обзоров | 356 |
| Приложение 4: Декларация интересов: Основная группа. | 364 |
| Приложение 5: Декларация интересов: Экспертная группа. | 370 |
| Приложение 6: Стратегия тестирования на ВИЧ в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции | 378 |
| Приложение 7: Стратегия тестирования на ВИЧ в условиях низкой распространенности ВИЧ-инфекции | 379 |
| Приложение 8: Стратегия тестирования для ранней младенческой диагностики | 380 |
| Приложение 9: Контрольный перечень оценки готовности: переход к АРТ для беременных и кормящих женщин | 382 |
| Приложение 10: Клинические стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ у взрослых, подростков и детей | 386 |
| Приложение 11: Дозы рекомендуемых антиретровирусных препаратов | 388 |
| 11а Режимы дозирования антиретровирусных препаратов для взрослых и подростков | 388 |
| 11б Упрощенное дозирование для профилактики у младенцев. | 388 |
| 11с Дозировка лекарственных форм АРВ-препаратов для детей, рассчитанная по массе тела. | 389 |
| Приложение 12: Стратегия тестирования на вирусную нагрузку | 396 |
| Приложение 13: Основные лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов | 397 |
| Приложение 14: Алгоритм ведения людей с ВИЧ и подозрением на ТБ | 412 |
| Приложение 15: Алгоритм ведения людей с ВИЧ и подозрением на ТБ (серьезно больные пациенты) | 413 |
| Приложение 16: Контрольный перечень для периодической оценки мер по противотуберкулезному инфекционному контролю в лечебном учреждении | 414 |
| Приложение 17: Контрольный перечень для принятия решений и их реализации. | 416 |
| Приложение 18: Модели и практический опыт разных стран в отношении поэтапного осуществления стратегий. | 422 |

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Декларация интересов, Группа по разработке клинических рекомендаций, июнь 2015

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|---|---|--|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | Поддержка научных исследований | | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Elaine Abrams Международный центр программ помощи и лечения в связи со СПИДом (ICAP), Колумбийский университет (Сопредседатель) | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 1 Участие в консультативном совете GSK/ViiV Healthcare US\$ 4500 | 0 | 1 Главный исследователь исследования, посвященного реализации научных достижений; компания «Мерк» пожертвовала АРВ-препараты |
| Serge Eholie Университет Феликса Уфуэ Буаны (Сопредседатель) | Африканский регион | Кот-д'Ивуар | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Renaud Becquet Французский национальный институт здравоохранения и медицинских исследований (INSERM) - Университет Бордо | Европейский регион | Франция | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alexandra Calmy Университетская клиника Женевы | Европейский регион | Швейцария | 0 | 0 | 1 Грант на поездку, научно-исследовательские гранты (свободные), поддержка, оказанная метаболической клинике AbbVie, Janssen, Glag, Gilead, Boehringer, Ingelheim. MSD, BMS, Шв. фр. 10 000 каждый | |
| Pedro Cahn Fundacion Huesped | Американский регион | Аргентина | 0 | 1 | 1 Исследовательские гранты Abbvie, Merck, ViiV Healthcare. Участие в консультативных советах для Merck, ViiV Healthcare и Abbvie | |
| Sergio Carmona Национальная медицинская лабораторная служба (NHLS) | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 1 Исследовательские гранты для исследовательских подразделений (несколько) Технический консультативный совет, Конференция по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям 2014, Abbott, US\$ 1000, докладчик, Международное общество борьбы со СПИДом 2014, Abbott, только транспортные расходы | |
| Mohammed Chakroun Клиника и Университет Монастир | Восточно-Средиземноморский регион | Тунис | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|---|---|---|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Nikoloz Chkhartsivili Научно-исследовательский центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии | Европейский регион | Грузия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Martin Choo Азиатско-Тихоокеанская сеть людей, живущих с ВИЧ | Регион Юго-Восточной Азии | Малайзия | 0 | 1 Консультативная помощь при проведении консультаций с местными сообществами в поддержку реализации руководства ВОЗ 2015 г. по применению АРВ-препаратов US\$ 6000 | 0 | 0 |
| David Cooper Институт Кирби | Западно-Тихоокеанский регион | Австралия | 0 | 0 | 1 Поддержка научных исследований от BMGF, Gilead, ViiV Healthcare, Merck для работодателей | 0 |
| Mark Cotton Стелленбосский университет | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 1 Исследовательский грант Национальных институтов здравоохранения - работодатель | 0 |
| Aleny Couto Министерство здравоохранения, Мозамбик | Африканский регион | Мозамбик | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Wondwossen Amogne Degu Школа медицины Аддис-Абебского университета | Африканский регион | Эфиопия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Charles Flexner Университет Джона Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 1 Гонорары за текущие консультации: Merck, US\$ 19 000 Mylan Pharmaceuticals, US\$ 13 000 Суточные за оказание консультационных услуг, связанных с разработкой лекарственных средств или клинической фармакологией | 1 Неограниченный грант для Университета Джона Хопкинса (работодатель) на поддержку исследователя | 0 |
| Peter Fonjongo Центр по контролю и предупреждению заболеваний США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Декларация о конфликте интересов | | | | | | | | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|---|--|---|--|------------------|--|
| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | |
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Бесплатная презентация на Социальном форуме 2015 г. по приглашению Совета ООН по правам человека | 1 Лица, живущие с ВИЧ, выживание и благополучие которых зависит от лечения ВИЧ-инфекции | 0 | Финансовый незначительный Нефинансовый незначительный |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Исследователь в исследовательском центре исследований ENCORE и START | 0 | Финансовый значительный Нефинансовый значительный Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Условное участие с публичным раскрытием интересов эксперта. Участие ограничивалось вопросами институциональной поддержки исследований |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Имеет отношение к источнику финансирования |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------|---|--|---|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Carlo Giaquinto Падуанский университет | Европейский регион | Италия | 0 | 1 Консультативный совет, ViiV Healthcare, €2500 Gilead, €2500 | 1 Поддержка научных исследований для исследовательских подразделений с 2014 по настоящее время: Gilead, BMS, Janssen, ViiV Healthcare | 0 |
| Diane Havlir Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 1 Поддержка научных исследований от Национальных институтов здравоохранения, на заработную плату преподавательскому составу UCSF Поддержка научных исследований | 0 |
| Charles Holmes Центр исследования инфекционных заболеваний в Замбии и Университет Джона Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 1 Консультации по содержанию и стратегии непрерывного медицинского образования, US\$ 10 000 | 1 поддержка научных исследований от BGMP работодателю, US\$ 40 000 | 0 |
| John Idoko Национальное агентство по контролю СПИДа | Африканский регион | Нигерия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Andreas Jahn ITESH | Африканский регион | Малави | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quarraisha Abdool Karim Центр программы исследований СПИДа в ЮАР | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 1 Гонорар US\$ 2000 от Gilead |
| Nagalineswaran Kumarasamy Центр по профилактике и борьбе со СПИДом Медицинский центр VHS, Ченнаи | Регион Юго-Восточной Азии | Индия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Karine Lacombe Университет Сорбонны и INSERM AP-HP | Европейский регион | Франция | 0 | 1 Консультативный совет, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen US\$ 10 000 | 1 Консультативный совет, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen US\$ 10 000 | 1 Консультативный совет, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen US\$ 10 000 |
| Loyce Maturu AFRICAID ZANDIRI | Африканский регион | Зимбабве | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dorothy Mbori-Ngacha ЮНИСЕФ | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Декларация о конфликте интересов | | | | | | | | Конфликты и пути их разрешения | |
|--|-------------------------------|--|---|--|--|--|------------------|---|--|
| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | | |
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO Поддержка научных исследований только на уровне учреждения | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый незначительный | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый незначительный | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует | |
| 0 | 0 | 1 Патент на применение тенофовира для профилактики ВИЧ-2-инфекции | 0 | 0 | 0 | 1 Главный исследователь CAPRISA 004 и CAPRISA 008, главный исследователь HPTN 077 | 0 | Финансовый незначительный Нефинансовый значительный Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO (популяция/ вмешательство /сравнение/ исход) | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует | |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|---|------------------|--------------------------------|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Landon Meyer Кейптаунский университет | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 1 Aler Health Care, US\$ 20 000 на приобретение оборудования |
| Lynne Mofenson Детский фонд по борьбе со СПИДом им. Elizabeth Glaser | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Angela Mushavi Министерство здравоохранения и защиты детства, Зимбабве | Африканский регион | Зимбабве | 1 Работает в детском фонде по борьбе со СПИДом им. Elizabeth Glaser и прикомандирована к Министерству здравоохранения и защиты детства | 0 | 0 | 0 |
| Angelina Namiba Positively UK | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Shinichi Oka Национальный центр по вопросам глобального здравоохранения и медицины | Западно-Тихоокеанский регион | Япония | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ryan Phelps Агентство США по международному развитию | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Andrew Prendergast MRC, Лондонский университет | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Elliot Razies Центр по контролю и предупреждению заболеваний США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| George Siberry Национальные институты здравоохранения США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Декларация о конфликте интересов | | | | | | | | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|--|--|--|---|------------------|---|
| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | |
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO Поддержка научных исследований только на уровне учреждения |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 1 Осуществляет координацию работы в области ППМР и лечения и ухода при ВИЧ-инфекции у детей в Зимбабве и имеет техническую заинтересованность в результатах совещания | 0 | 0 | 1 В результате совещания будут рассмотрены рекомендации ВОЗ по ППМР и лечению и уходу при ВИЧ-инфекции у детей, что повлияет на программу в Зимбабве | 0 | Финансовый незначительный Нефинансовый незначительный |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Поддержка со стороны работодателя с целью покрытия расходов, связанных с поездками на совещания | 0 | 0 | 0 | Финансовый незначительный |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Поддержка со стороны работодателя с целью покрытия расходов, связанных с поездками на совещания | 0 | 0 | 0 | Финансовый незначительный Имеет отношение к источнику финансирования |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Имеет отношение к источнику финансирования |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Компенсация транспортных расходов | 0 | Финансовый незначительный |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------|---|---|---|---|--|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка | |
| Annette Sohn TREAT ASIA – amfAR | Регион Юго-Восточной Азии | Таиланд | 0 | 0 | 1 Гранты на научные исследования и обучение персонала, предоставленные учреждению Пожертвование лекарственных средств для исследования, посвященного гепатиту С (только для использования в научно-исследовательском подразделении) | | |
| Bukiki Sylvere Biziyaemye ITPC Западная Африка | Африканский регион | Кот-д'Ивуар | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Denis Tindyebwa ANECCA | Африканский регион | Уганда | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Francois Venter Wits RHI | Американский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 1 Компенсация расходов на поездки в IAS, Gilead и Mylan, US\$ 2000 | 1 Главный исследователь исследования BMGF по применению низких доз ставудина и исследования по применению низких доз дарунавира; SA MRC исследование по ДКП, тестированию на ВИЧ и лечению ВИЧ-инфекции у секс-работников; Gilead и Mylan, безвозмездное предоставление лекарств | 1 | |
| Heather Watts Управление Глобального координатора по СПИДу, Государственный департамент США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Benjamin Young Международная ассоциация поставщиков услуг в сфере борьбы со СПИДом (IAPAC) | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 1 Поддержка научных исследований, Merck and Co., Gilead Sciences и ViiV Healthcare | 1 Член консультативных советов Bristol Myers Squibb, Merck and Co. и ViiV Healthcare | |
| Олег Юрин Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии | Европейский регион | Российская Федерация | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Fuji Zhang NCAIDS, Китайские CDC | Западно-Тихоокеанский регион | Китай | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Методист^a | | | | | | | |
| Nandi Siegfried Независимый клинический эпидемиолог | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 1 Методическое консультирование ВОЗ, 2011–2015 гг, вознаграждение >US\$ 40 000 | 0 | 0 | |

| Декларация о конфликте интересов | | | | | | | | | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|--|---|--|--|---------------------------|------------------|---|--|
| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | | |
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный |
| | | | | | | | | | Условное участие с публичным раскрытием интересов. Участие ограничивалось вопросами институциональной поддержки исследований |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный и нефинансовый значительный интерес |
| | | Член консультативных советов Janssen, Tibotech и Mylan, US\$ 500 1000 за совещание | Гонорары за выступления, Merck, GSK, US\$ 500 за совещание | | | | | | Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Имеет отношение к источнику финансирования |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный интерес |
| | | | | | | | | | Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый незначительный |

Обозначения**Декларация о конфликте интересов**

Отсутствует – 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 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 рабочих 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 рабочих документах. Исполнение решений о частичном исключении экспертов тщательно контролировалось в ходе совещания.

Полное исключение: эксперт был полностью исключен из участия в совещании.

^a Методисты помогли принимать решения и не участвовали в голосовании.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Декларация интересов, Группа по разработке практических рекомендаций, июнь 2015

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|------------------------------|---------------------------|---|------------------|--|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Anthony Harries Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (Сопредседатель) | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fabio Caldas de Mesquita Министерство здравоохранения, Департамент по борьбе с ИППП, СПИДом и вирусным гепатитом (сопредседатель) | Американский регион | Бразилия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tsitsi Apollo Министерство здравоохранения и защиты детства, Зимбабве | Африканский регион | Зимбабве | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Helen Ayles Лондонская школа гигиены и тропической медицины/ ZAMBART | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ferenc Bagyinszky Европейская группа по лечению СПИДа | Европейский регион | Германия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Joe Barker Управление Глобального координатора по СПИДу и дипломатии в сфере здравоохранения, Государственный департамент США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 1 Работает в правительстве США Центр по контролю и предупреждению заболеваний США Прикомандирован к OGAC с 2013 г. Зарплата выплачивается за счет средств PEPFAR | 0 | 1 См. Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | 0 |
| David Barr Фримонт Центр | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| John Blandford Центр по контролю и предупреждению заболеваний США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thomas Cai AIDS Care China | Западно-Тихоокеанский регион | Китай | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|--|--|--|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Karen Cohen Кейптаунский университет | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| John Crowley Агентство США по международному развитию | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Francois Dabis Университет Бордо | Европейский регион | Франция | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Carol El-Hayek Институт Бернета | Западно-Тихоокеанский регион | Австралия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Carlos Falistocco Президент аргентинского отделения GCTH | Американский регион | Аргентина | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ruby Fayorsey Колумбийский университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Robert Ferris Агентство США по международному развитию | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 1 Штатный работник правительства Соединенных Штатов прямого найма | 0 | 0 | 0 |
| Elvin Geng Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lucy Ghati Национальная сеть за расширение прав и возможностей людей, живущих с ВИЧ, в Кении | Африканский регион | Кения | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Diana Gibb Подразделение клинических исследований MRC в Университетском колледже Лондона | Европейский регион | Великобритания | 0 | 1 Участие к консультативному совету ViiV Healthcare Paediatric и Mylan, US\$ 5000 | 1 Финансовая поддержка для проведения вирусологического подисследования ARROW получена от ViiV Healthcare | 1 Лекарственные препараты для исследования REALITY получены от ViiV Healthcare, Gilead, CIPLA и Merck, для исследования SHAPAS 2 и 3 - от CIPLA, для исследования ARROW - от ViiV Healthcare |

| Декларация о конфликте интересов | | | | | | | | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|---|--|--|---|------------------|--|
| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | |
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Не имеет отношения к источнику финансирования |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Главный исследователь в крупном исследовании пробного лечения | 0 | Нефинансовый значительный исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Работник правительства США прямого найма, представитель AMP в глобальных вопросах борьбы с ВИЧ | 1 Правительство США/ AMP полностью оплачивают транспортные расходы | 0 | Финансовый незначительный Имеет отношение к источнику финансирования |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Главный исследователь в крупном исследовании пробного лечения | 0 | Нефинансовый значительный исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO Поддержка научных исследований только на уровне учреждения |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Частичное исключение из процесса принятия решений или голосования по соответствующим вопросам PICO Поддержка научных исследований только на уровне учреждения |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|---|------------------|--|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Eric Goemaere Врачи без границ Южно-Африканская республика | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Christopher Hoffman Университет Джона Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 1 Участие в консультативном совете Gilead, обед и билет на поезд <US\$ 400 |
| Ilesh Jani Национальный институт здоровья | Африканский регион | Мозамбик | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Medhi Karkouri CHU Ibn Rochd/ Медицинский факультет Касабланки | Восточно-Средиземноморский регион | Марокко | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bekezela Bebbie Khabo Министерство здравоохранения, Зимбабве | Африканский регион | Зимбабве | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Siti Nadia Национальная программа борьбы со СПИДом, Министерство здравоохранения, Индонезия | Регион Юго-Восточной Азии | Индонезия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jean Nachega Университет Питтсбурга | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 1 Национальные институты здоровья/NIAID - Стелленбосскому университету US\$ 7 520 583 и £192 590 от фонда Wellcome Trust Стелленбосскому университету, US\$ 9 400 000 | 0 |
| Hai Nguyen Huu Управление по борьбе с ВИЧ/СПИДом во Вьетнаме | Регион Юго-Восточной Азии | Вьетнам | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sabin Nsanzimana Медикобиологический центр Руанды | Африканский регион | Руанда | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Daniella Mark PATA | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|---|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Gitau Mburu Международный альянс по борьбе с ВИЧ/СПИДом | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Irene Mukui Министерство здравоохранения, Национальная программа по борьбе со СПИДом и ИППП | Африканский регион | Кения | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bora Ngauv Министерство здравоохранения | Западно-Тихоокеанский регион | Камбоджа | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Наталья Низова SI Украинский центр контроля за социально опасными болезнями Министерства здравоохранения Украины | Европейский регион | Украина | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rosanna Peeling Лондонская школа гигиены и тропической медицины | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trevor Peter Фонд инициативы Клинтон по обеспечению доступа к услугам здравоохранения | Африканский регион | Ботсвана | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Yogan Pillay Департамент здравоохранения, Южно-Африканская Республика | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Asia Russell HealthGAP | Африканский регион | Уганда | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------|---|------------------|--|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Kenly Sikwese Африканский консультативный общественный совет | Африканский регион | Замбия | 0 | 0 | 1 AFROCAB Получены гранты на общественные консультации по АРВ-препаратам и доступу к диагностике ВИЧ/ТБ/ВГВ и расширению участия местных сообществ в клинических испытаниях. Финансирование получено от ViiV Healthcare, Gilead и Janssen. US\$ 30 000 | 0 |
| John Stover Avenir Health | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Frits van Griensven Тайский центр Красного Креста по изучению СПИДа | Регион Юго-Восточной Азии | Таиланд | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brian van Wyk Университет Западной Капской провинции | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stefano Vella Istituto Superiore di Sanità | Европейский регион | Италия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nicola Willis Africaid | Африканский регион | Зимбабве | 0 | 0 | 0 | 0 |
| David Wilson Всемирный банк | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gautam Yadav Индийский альянс по борьбе с ВИЧ/СПИДом | Регион Юго-Восточной Азии | Индия | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|--------------------|----------------|---|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Anna Zakowicz Европейское бюро АНФ Глобальная сеть людей, живущих с ВИЧ и СПИДом | Европейский регион | Украина | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Методист^a | | | | | | |
| Paul Garner Ливерпульская школа гигиены и тропической медицины | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |

Обозначения**Декларация о конфликте интересов**

Отсутствует – 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 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 рабочих 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 рабочих документах. Исполнение решений о частичном исключении экспертов тщательно контролировалось в ходе совещания.

Полное исключение: эксперт был полностью исключен из участия в совещании.

^a Методисты помогли принимать решения и не участвовали в голосовании.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Декларация интересов; внешние эксперты систематических обзоров

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|---------------------|---------------------------|---|------------------|---|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Andrew Anglemeyer Калифорнийский университет Монтерей-Бэй | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mohsin Ali Школа медицины Икана больницы Маунт-Синай | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stefan Baral Школа общественного здравоохранения Университета Джонса Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sarah Beckham Школа общественного здравоохранения Университета Джонса Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sara Beste Консультант, Массачусетский университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chris Beyer Школа общественного здравоохранения Университета Джонса Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Caroline Boeke Фонд инициативы Клинтон по обеспечению доступа к услугам здравоохранения | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kimberley Bonner Врачи без границ | Европейский регион | Швейцария | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Xavier Bosch-Capblanch Швейцарский институт тропиков и общественного здоровья | Европейский регион | Швейцария | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lisa Butler Детская больница Бостонского университета | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brian Chang Школа медицины Икана больницы Маунт-Синай | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mark Clowes Университет Шеффилда | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Desire Dahourou Centre Muraz ANRS | Африканский регион | Буркина-Фасо | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jon Deeks Университет Бирмингема | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rashida Ferrand Лондонская школа гигиены и тропической медицины | Европейский регион | Великобритания | 1 Исследовательская стипендия фонда Wellcome Trust | 0 | 1 Фонд Wellcome Trust выделил £1.500 000 на заработную плату и исследовательские расходы | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|---------------------|-----------------------------|---|------------------|---|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Hana Azman Firdaus Калифорнийский университет, Сан-Франциско - Global Health Sciences | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Virginia Fonner Медицинская школа Блумберга имени Джона Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Fox Бостонский университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 1 Гранты на исследование удержания в программе оказания помощи при ВИЧ-инфекции и связанных с этим мероприятий: Национальные институты здоровья, Всемирный банк, USAID US\$ 1 000 000 | 0 |
| Pascal Geldsetzer Гарвардская школа общественного здравоохранения им. Т.Х. Чана | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antonio Jose Grande Оксфордский университет Enhance Reviews Ltd | European Region | United Kingdom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lindsay Harris Фонд инициативы Клинтон по обеспечению доступа к услугам здравоохранения | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Hickey Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Haci Horvath Калифорнийский университет, Сан-Франциско - Global Health Sciences | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kristin Hunt Школа общественного здравоохранения Университета Джона Хопкинса | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Julie Jesson Inserm U897, Университет Бордо | Европейский регион | Франция | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Amrita Jesurasa Университет Шеффилда | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Artemisia Karkourou Enhance Reviews Ltd | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Steve Kanfers Global Evaluative Sciences | Американский регион | Канада | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ingrid Katz Детская больница Бостонского университета | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ryan Keating Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Erica Lazarus Консультант, Подразделение по изучению перинатальной передачи ВИЧ | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Andrew Lee Университет Шеффилда | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aimee Leidich Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|---------------------|-----------------------------|--|------------------|---|--|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Valeriane Leroy Университет Бордо, Inserm U897-ISPED | Европейский регион | Франция | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mary Lou Lindegren Детская больница Бостонского университета | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Divya Mallampati Консультант, Северо-Западный университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Peter MacPherson Университет Ливерпуля | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 1 Стипендия аспиранта от фонда Wellcome Trust, 2009-2010 Стартовый грант от Академии Медицинских наук 2014-2017 | 0 |
| Susan Mallett Бирмингемский университет Enhance Reviews Ltd | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Edward Mills Global Evaluative Sciences | Американский регион | Канада | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jason Nagata Школа медицины Стенфордского университета | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Neilson Университет Шеффилда | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eleanor Ochodo Стелленбосский университет Enhance Reviews Ltd | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Amy Penn Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Marta Prescott Фонд инициативы Клинтон по обеспечению доступа к услугам здравоохранения | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jay Rajan Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sydney Rosen Бостонский университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 1 Принят в качестве профессора на полный рабочий день исследование имеет отношение к теме проекта | 0 | 1 Ответственный исполнитель нескольких исследовательских грантов, имеющих отношение к предмету этой темы USAID, Национальные институты здоровья США и Фонд Билла и Мелинды Гейтс | 1 Поездки на совещания оплачивались несколькими организациями: USAID, Национальными институтами здоровья США и Фондом Билла и Мелинды Гейтс |

| Декларация о конфликте интересов | | | | | | | | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|---|--|--|---------------------------|------------------|---|
| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | |
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Поддержка научных исследований на уровне учреждения |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый и нефинансовый значительный Поддержка научных исследований на уровне учреждения |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|------------------------------|----------------------------------|---|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| George Rutherford Калифорнийский университет, Сан-Франциско - Global Health Sciences | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Karla Soares-Weiser Enhance Reviews Ltd | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M. Eugenia Socias Global Evaluative Sciences | Американский регион | Аргентина | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Amitabh Suhtar Консультант, ВОЗ | Западно-Тихоокеанский регион | Вьетнам | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kelly Taylor Калифорнийский университет, Сан-Франциско | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Olalekan Uthman Global Evaluative Sciences Медицинская школа Уорвик | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brittany Urick Фонд инициативы Клинтон по обеспечению доступа к услугам здравоохранения | Африканский регион | Кения | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lara Vojnov Фонд инициативы Клинтон по обеспечению доступа к услугам здравоохранения | African Region | Объединенная Республика Танзания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Wiens Global Evaluative Sciences | Американский регион | Канада | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Taryn Young Enhance Reviews Ltd Стелленбосский университет | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |

Обозначения**Декларация о конфликте интересов**

Отсутствует – 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 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 рабочих 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 рабочих документах. Исполнение решений о частичном исключении экспертов тщательно контролировалось в ходе совещания.

Полное исключение: эксперт был полностью исключен из участия в совещании.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Декларация интересов: Основная группа

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|---------------------|---------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Elaine Abrams Международный центр программ помощи и лечения в связи со СПИДом (ICAP), Колумбийский университет (Сопредседатель, Группа разработки клинических рекомендаций) | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 1 Участие в консультативном совете GSK/ViiV Healthcare US\$ 4500 | 0 | 1 Главный исследователь в исследовании, посвященном реализации научных достижений Компания Merck пожертвовала APB-препараты |
| Tsitsi Apollo Министерство здравоохранения и защиты детства, Зимбабве | Африканский регион | Зимбабве | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Janet Tatenda Bhila Y+ AFRICAID Zandiri | Африканский регион | Зимбабве | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serge Eholie Университет Феликса Уфуэ Буаны (сопредседатель) | Африканский регион | Кот-д'Ивуар | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Waffa El Sadr Международный центр программ помощи и лечения в связи со СПИДом (ICAP), Колумбийский университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 1 Присутствовала на заседании фармацевтического совета, US\$ 3000 | 0 | 0 |

| Декларация о конфликте интересов | | | | | | | | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|---|--|--|---|------------------|---|
| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | |
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <p>Финансовый незначительный Нефинансовый значительный</p> <p>Частичное исключение из процесса принятия решений и голосования по соответствующим вопросам PICO A1.1 и A1.3</p> <p>Комментарии интерпретировались в контексте конфликта интересов</p> |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Главный исследователь в исследовании TEMPRANO | 0 | <p>Финансовый значительный Институциональный</p> <p>Нефинансовый значительный</p> <p>Частичное исключение из процесса принятия решений и голосования по соответствующим вопросам PICO Не председательствовал во время дискуссии по вопросам A1.1 и A1.3</p> <p>Комментарии интерпретировались в контексте конфликта интересов</p> |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый незначительный |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|---------------------|-----------------------------|---|--|--|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Paul Garner Ливерпульская школа тропической медицины | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Timothy Hallett Имперский колледж | Европейский регион | Великобритания | 0 | 1 Фонд Билла и Мелинды Гейтс, Всемирный банк, Вашингтонский университет и Нью-Йоркский университет, US\$ 20 000 за 2 года | 1 Фонд Билла и Мелинды Гейтс, UNAIDS, RUSH Research, поддержка учреждения, US\$ 8 000 000 | 0 |
| Anthony Harries Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salim Abdool Karim Центр программы исследований СПИДа в ЮАР | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Yogan Pillay Департамент здравоохранения, Южно-Африканская Республика | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rebecca Matheson ICW | Африканский регион | Кения | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fabio Mesquita Департамент по борьбе с ИППП, СПИДом и вирусным гепатитом | Американский регион | Бразилия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Julio Montaner BC-CFE, Университет Британской Колумбии | Американский регион | Канада | 0 | 0 | 1 Получал поддержку институциональными грантами от Министерства здравоохранения Британской Колумбии; Гранты от Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb and Gilead Sciences, Janssen, Merck и ViiV Healthcare | 1 Финансовая поддержка от Национальных институтов здоровья США, IAS, UNAIDS, WHO, ANRS, IAPAC, UNICEF, MAC AIDS Fund и OSF |
| Наталья Низова Украинский центр по борьбе с социальными заболеваниями | Европейский регион | Украина | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|---------------------------|-----------------------------|---|--|---|--------------------------|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Douglas Shaffer Управление Глобального координатора по СПИДу США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nandi Siegfried Независимый клинический эпидемиолог (методист, Группа разработки клинических рекомендаций) | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 1 Методическое консультирование для ВОЗ, 2011-2015 гг, вознаграждение > US\$ 40 000 | 0 | 0 |
| Kenly Sikwese Африканский консультативный общественный совет AFROCAB | Африканский регион | Замбия | 0 | 0 | 1 Гранты для организации на проведение консультаций с местными сообществами от ViiV Healthcare, Gilead и Janssen, US\$ 30 000, US\$ 35 000 | 0 |
| David Sinclair Ливерпульская школа тропической медицины | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Annette Sohn TREAT ASIA/amfAR | Регион Юго-Восточной Азии | Таиланд | 0 | 0 | 1 Гранты на научные исследования и обучение персонала, предоставленные учреждению. Пожертвование лекарственных средств для исследования, посвященного гепатиту С (только для использования в научно-исследовательском подразделении) | 0 |
| Stefano Vella Istituto Superiore di Sanità | Европейский регион | Италия | 0 | 0 | 0 | 0 |

Обозначения**Декларация о конфликте интересов**

Отсутствует – 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 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 рабочих 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 рабочих документах. Исполнение решений о частичном исключении экспертов тщательно контролировалось в ходе совещания.

Полное исключение: эксперт был полностью исключен из участия в совещании.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Декларация интересов: Экспертная группа

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|---------------------|---------------------------|---|------------------|--|--|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Jared Baeten Вашингтонский университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 1 Грантовая поддержка исследовательского подразделения, касающаяся ДКП, от Фонда Билла и Мелинды Гейтс, Национальных институтов здоровья США и USAID >US\$ 70 000 000 | 1 Лекарственные препараты для ДКП были пожертвованы исследовательскому подразделению без какой-либо другой финансовой поддержки |
| Suna Balkan Врачи без границ | Европейский регион | Франция | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Carlos Caceres Университет Сан-Маркос | Американский регион | Перу | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Frank Chimbwandira Министерство здравоохранения, Малави | Африканский регион | Малави | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Simon Collins HIV i-Base | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Frances Cowan Лондонский университетский колледж, CeSHHAR Зимбабве | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 1 Главный исследователь в исследовании применения АРТ в качестве профилактики среди работников коммерческого секса в Зимбабве. Компания Gilead пожертвовала медицинские препараты для ДКП |

| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|---|--|--|--|------------------|--|
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Поддержка научных исследований на уровне учреждения Комментарии интерпретировались в контексте конфликта интересов |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Координатор сети многопрофильных исследований профилактики ВИЧ на основе АРВ-препаратов Сеть получила поддержку ВОЗ и UNAIDS. Эта сеть посвящена справедливому рассмотрению знаний и не способствует продвижению какой-либо конкретной продукции. | 0 | Финансовый незначительный |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Нефинансовый значительный Комментарии интерпретировались в контексте конфликта интересов |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------|---|---|--------------------------------|--|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Mitzy Gafos Лондонский университетский колледж | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alison Grant Лондонская школа гигиены и тропической медицины | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Juan Vicente Guanira Investigaciones Medicas en Salud | Американский регион | Аргентина | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jessica Haberer Массачусетская Больница широкого профиля, Гарвардский университет | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 1 Консультационная работа для FHI 360, US\$ 500. Консультационная работа для ВОЗ по соблюдению режима ДКП, US\$ 9900 Консультационная работа для Национальных институтов здоровья в составе консультационной группы по бихевиористике, US\$ 6700 в год | 0 | 1 Поддержка научных исследований для учреждения, полученная от Национальных институтов здоровья США (включая выделение средств на заработную плату), главный исследователь Фонда Билла и Мелинды Гейтс, включая выделение средств на заработную плату, главный исследователь и со-исследователь |
| Hakima Himmich Ассоциация борьбы со СПИДом | Восточно-Средиземноморский регион | Марокко | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rohan Hazra Национальные институты здоровья, Департамент здравоохранения и социального обеспечения США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sarah Huffam Национальный центр ВИЧ, СПИД, дерматологии и ИППП | Регион Юго-Восточной Азии | Камбоджа | 0 | 1 Консультант, нанятый для написания Камбоджийских национальных руководств по ведению ВИЧ | 0 | 0 |
| Jonathan Kaplan Центр по контролю и предупреждению заболеваний США | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|---|--|--|---------------------------|------------------|--|
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Комментарий интерпретировались в контексте конфликта интересов |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Финансовый значительный Комментарий интерпретировались в контексте конфликта интересов |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Не имеет отношения к источнику финансирования |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|--|---------------------------|-----------------------------|---|------------------|--|--------------------------|
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| Michael Kiragu LVCT Health | Африканский регион | Кения | 0 | 0 | 1 Исследовательский проект получил пожертвование лекарственных препаратов стоимостью US\$ 20 000, главный исследователь демонстрационного проекта ДКП | 0 |
| James McIntyre Anova Health Institute | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lisa Nelson Центр по контролю и предупреждению заболеваний США, Управление Глобального координатора по СПИДу, PEPFAR | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nicole Ngo-Giang-Huong Научно-исследовательский институт развития | Регион Юго-Восточной Азии | Таиланд | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Joselyn Pang Малайзийский совет по СПИДу | Регион Юго-Восточной Азии | Малайзия | 1 Руководила проектом TREAT Asia Pediatric HIV Observational Database (TAPHOD), финансируемым Национальными институтами здоровья США, NICHD и Австрийской ассоциацией жизни со СПИДом, 2007–2012 | 0 | 1 См. запись о приеме на работу US\$ 3.700 000 | 0 |
| Anastasia Pharris Европейский центр по предупреждению и контролю заболеваний | Европейский регион | Швеция | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anton Pozniak Больница фонда NHS Челси и Вестминстер | Европейский регион | Великобритания | 0 | 0 | 1 Исследования лекарственных препаратов в рамках учреждения и поездки в ViiV Healthcare, Merck, BMS, Gilead и Janssen | 1 |
| Gayle Sherman Витватерсрандский университет | Африканский регион | Южно-Африканская Республика | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kwasi Torpey Family Health International (FHI360) | Африканский регион | Нигерия | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Имя, фамилия, учреждение | Регион ВОЗ | Страна | Декларация о конфликте интересов | | | |
|---|------------------------------|---------------------------|---|------------------|--|---|
| | | | Работа в качестве сотрудника и работа в качестве консультанта | | Поддержка научных исследований | |
| | | | Трудовая деятельность | Консультирование | Поддержка научных исследований | Нематериальная поддержка |
| Valdilea Goncalves Veloso Фонд Освальдо Круз | Американский регион | Бразилия | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Iryna Zablotska Институт Кирби | Западно-Тихоокеанский регион | Австралия | 0 | 0 | 1 Поддержка научного исследования для проекта компании Gilead, A\$ 40 000 | 1 Поставка лекарственных препаратов для демонстрационного исследования ДКП PRELUDE |
| Vincent Wong USAID | Американский регион | Соединенные Штаты Америки | 1 USAID | 0 | 0 | 0 |

Обозначения**Декларация о конфликте интересов**

Отсутствует – 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 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 рабочих документах.

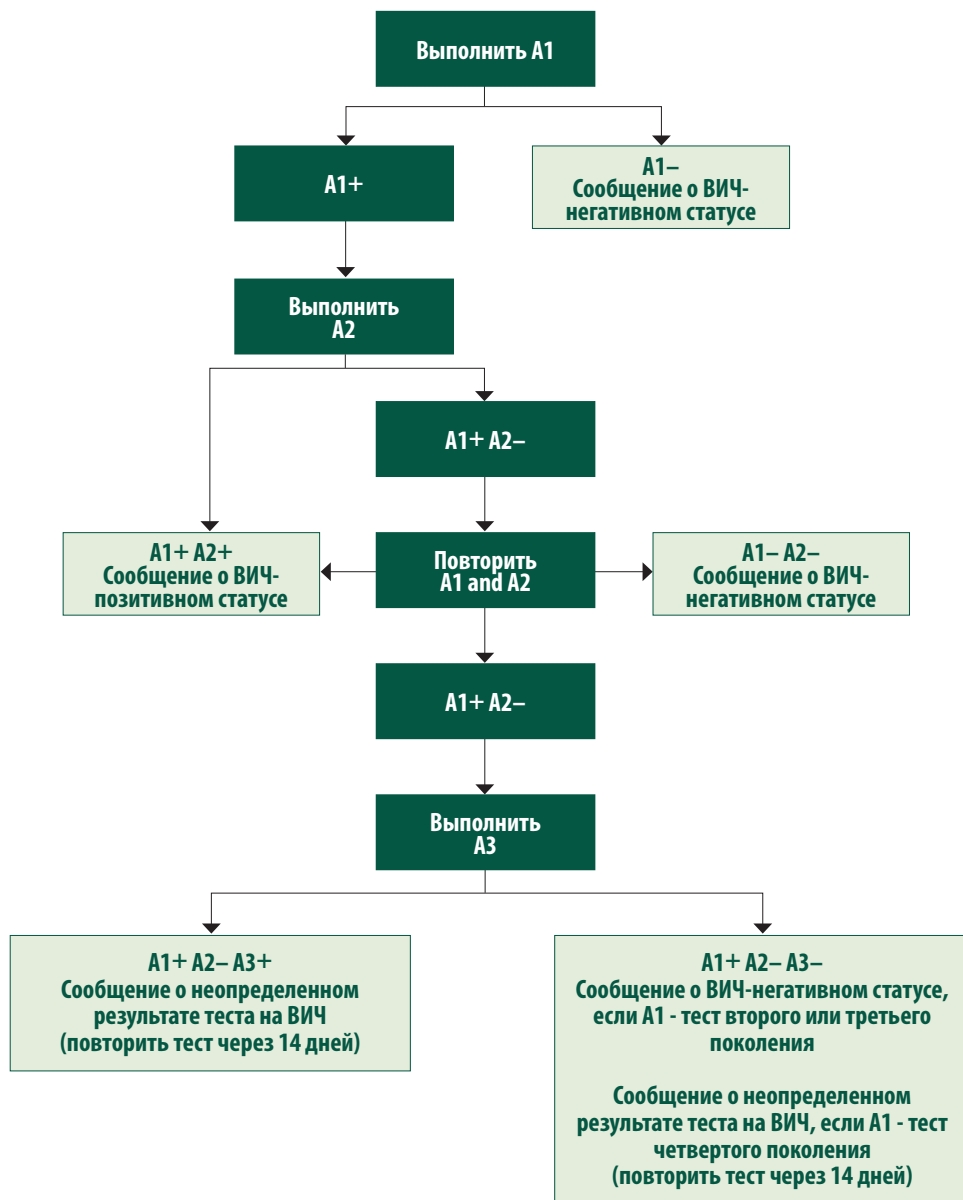
Частичное исключение: ограниченное участие в работе совещания: (а) исключение эксперта из той части совещания или работы участников совещания, к которой относится конфликт интересов, и/или исключение эксперта из участия в процессе принятия решений. Информация о конфликте интересов эксперта публично доводится до сведения других участников совещания, а также отражается в отчете совещания и в соответствующих публикациях или рабочих документах. Исполнение решений о частичном исключении экспертов тщательно контролировалось в ходе совещания.

Полное исключение: эксперт был полностью исключен из участия в совещании.

| Инвестиционные интересы | | Интеллектуальная собственность | | Публичные заявления и позиции | | Дополнительная информация | Табачные изделия | Конфликты и пути их разрешения |
|--|-------------------------------|---|---|--|--|--|------------------|---|
| Акции, облигации, опционы на акции и ценные бумаги | Коммерческие интересы бизнеса | Патенты, товарные знаки или авторские права | Собственные ноу-хау в отношении вещества, технологии или процесса | Экспертное заключение или свидетельство относительно коммерческой структуры или коммерческой организации | Должность или позиция, связанная с представлением интересов, относящихся к теме совещания или работы | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| | | | | | | | | <p>Финансовый значительный</p> <p>Поддержка научных исследований на уровне учреждения</p> <p>Комментарии интерпретировались в контексте конфликта интересов</p> |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Дорожные расходы оплачивались USAID (работодателем) | 0 | <p>Финансовый незначительный</p> <p>Имеет отношение к источнику финансирования</p> |

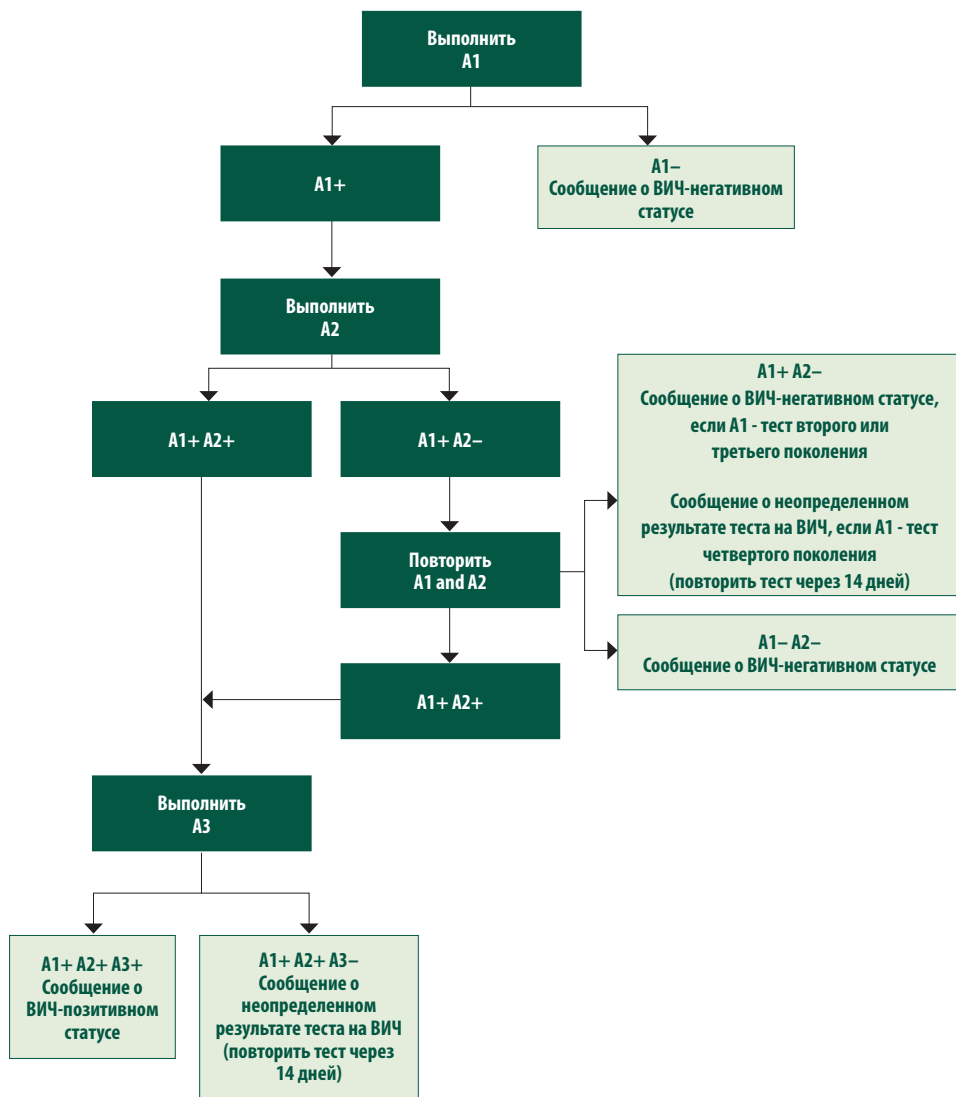
ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Стратегия тестирования на ВИЧ в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции



ПРИЛОЖЕНИЕ 7

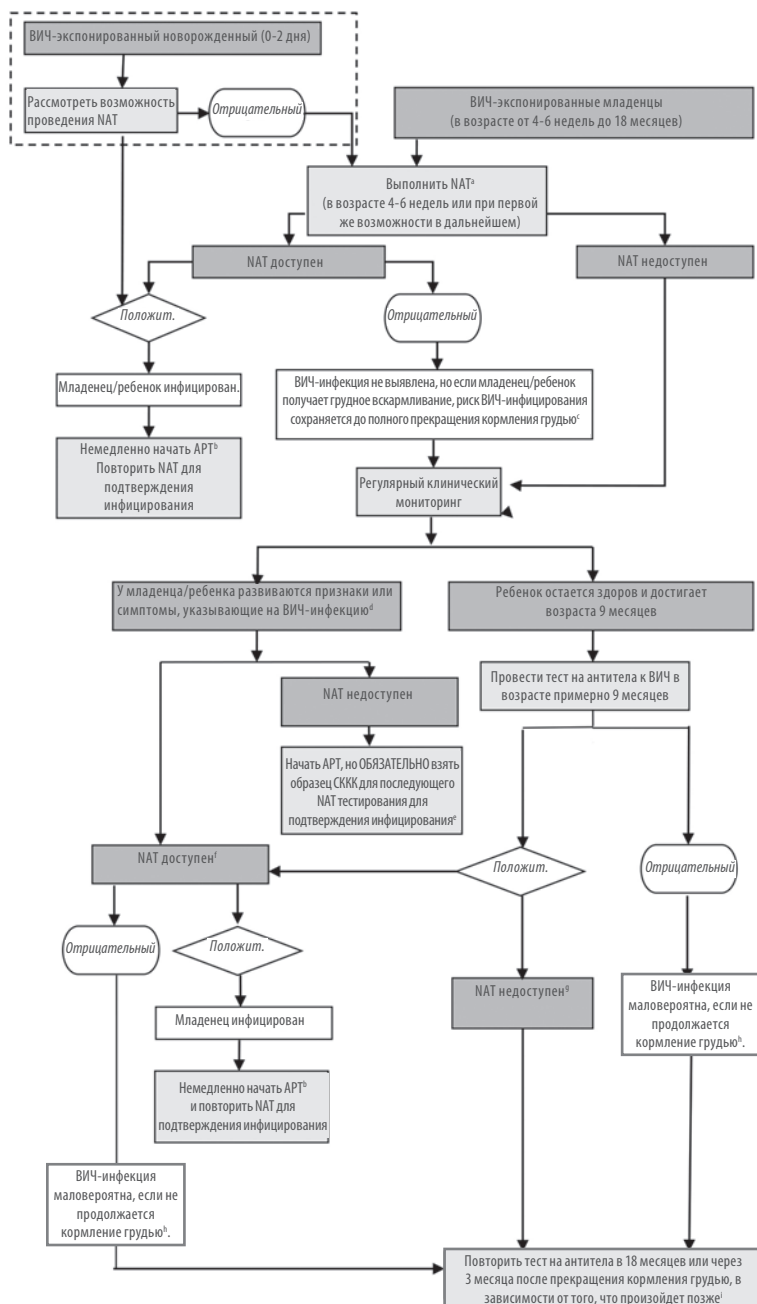
Стратегия тестирования на ВИЧ в условиях низкой распространенности ВИЧ-инфекции



ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Стратегия тестирования для ранней младенческой диагностики

Выявление ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированных детей младше 18 месяцев в местах с ограниченными ресурсами



Important Notes:

- ^a На основании этих пересмотренных рекомендаций можно рассматривать добавление NAT-тестирования при рождении к существующим алгоритмам тестирования. Проведение NAT по месту оказания помощи может применяться для диагностирования ВИЧ-инфекции при рождении, однако положительные результаты следует подтверждать с помощью тестов NAT, выполненных в лаборатории, по причине ограниченного опыта проведения анализов у новорожденных по месту оказания помощи.
- ^b Незамедлительно начать АРТ. Одновременно провести повторное тестирование для подтверждения инфицирования. По мере расширения масштабов лечения матерей и снижения частоты случаев ППМР, ожидается увеличение частоты ложноположительных результатов, поэтому важно выполнять повторные тесты после получения первого положительного результата NAT, чтобы избежать ненужного лечения, особенно в условиях с более низкими показателями передачи инфекции. Если результат второго теста отрицательный, следует провести третий NAT до прекращения АРТ.
- ^c Для детей, которые никогда не получали грудное вскармливание, в этот алгоритм включено дополнительное тестирование после отрицательного результата NAT в возрасте 4–6 недель, учитывая вероятность того, что этот результат может быть ложноотрицательным.
- ^d Признаки и симптомы, указывающие на ВИЧ-инфекцию (кандидозный стоматит, повторяющиеся или тяжелые бактериальные инфекции, отставание в развитии/истощение или показатели СПИД <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/>).
- ^e Если у младенца развиваются признаки и симптомы ВИЧ-инфекции (см. выше сноску г), но провести NAT не представляется возможным, следует рассмотреть инициацию АРТ, особенно если проведенный тест на антитела в возрасте 9 месяцев или больше показал положительный результат. Образец СККК для последующего NAT-тестирования с целью подтверждения диагноза ВИЧ следует взять до начала лечения, так как последующее диагностическое тестирование на фоне АРТ может быть сложно интерпретировать.
- ^f Если у младенца развиваются признаки и симптомы ВИЧ-инфекции (см. выше сноску г), следует рассмотреть инициацию АРТ, пока ожидается результат NAT. Тем не менее, до начала лечения следует взять еще один образец СККК для последующего NAT-тестирования с целью подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции.
- ^g Следует обеспечить регулярный и периодический мониторинг, пока ожидается возможность проведения NAT или тестирование на антитела в возрасте 18 месяцев. Если у младенца развиваются признаки и симптомы ВИЧ-инфекции, ведение заболевания следует осуществлять в соответствии с описанным выше (см. сноску е).
- ^h Риск передачи ВИЧ сохраняется до тех пор, пока продолжается грудное вскармливание. Если тестирование на антитела в возрасте 9 месяцев проводилось раньше, чем через 3 месяца после прекращения грудного вскармливания, инфекция, переданная в последние дни кормления грудью, может быть не выявлена, поэтому следует провести повторное тестирование в возрасте 18 месяцев для окончательной оценки ВИЧ-статуса.
- ⁱ Если грудное вскармливание продолжается дольше 18 месяцев, окончательная оценка ВИЧ-статуса может быть сделана только в конце кормления грудью. Если грудное вскармливание заканчивается до 18 месяцев, окончательный диагноз ВИЧ-статуса с тестированием на антитела может быть поставлен только через 18 месяцев. Тестирование на антитела следует проводить по крайней мере через 3 месяца после прекращения кормления грудью (чтобы успели появиться антитела к ВИЧ). У детей младше 18 месяцев положительный результат тестирования на антитела требует проведения NAT для подтверждения инфицирования. У детей старше 18 месяцев отрицательный результат тестирования на антитела подтверждает, что ребенок не инфицирован; положительный результат тестирования на антитела подтверждает, что ребенок инфицирован.

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Контрольный перечень оценки готовности: переход к АРТ для беременных и кормящих женщин

В опубликованных в 2015 г. *Объединенных руководствах по применению антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции* ВОЗ рекомендует начинать АРТ у всех беременных и кормящих женщин с ВИЧ и продолжать ее на протяжении всей жизни. Страны планируют осуществить эту рекомендацию, и те из них, кто работает над расширением и упрочением своих программ, могут найти полезным данный контрольный перечень оценки готовности, в котором рассматривается целый ряд вопросов, от национальной стратегии до готовности лечебного учреждения. Контрольный перечень и дискуссионные материалы были разработаны в рамках Чрезвычайного плана президента США по борьбе со СПИДом и являются частью более широкого инструментария по ликвидации случаев передачи ВИЧ от матери ребенку: *Расширение и упрощение схемы лечения для беременных женщин, живущих с ВИЧ: Руководство переходом к Варианту В/В+ Межучрежденческой рабочей группы по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин, матерей и детей.*

- Контрольный перечень: www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2013/03/Toolkit-Section-2.pdf
- Полный инструментарий: www.emtct-iatt.org/toolkit

Рекомендуемые сроки:

| | |
|---------------------|--|
| До реализации | <input type="text"/> |
| В начале реализации | <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black;"></div> |
| Во время реализации | <div style="width: 20px; height: 10px; background-color: #32CD32; border: 1px solid black;"></div> |

| Политические обязательства и утверждение политики | Завершено | В процессе | Еще не начато |
|--|-----------|------------|---------------|
| Поддержка целей Глобального плана (на национальном и субнациональном уровнях) | | | |
| Штатный сотрудник МЗ отвечает за ППМР (национальный и, возможно, субнациональный) | | | |
| Функциональная техническая рабочая группа с участием представителей служб охраны здоровья матерей, новорожденных и детей, ППМР и лечения ВИЧ-инфекции, включая работников здравоохранения и людей, живущих с ВИЧ | | | |
| Утверждение назначения АРТ всем беременным и кормящим женщинам на национальном и субнациональном уровнях | | | |
| Обновление национальных руководств с целью включения рекомендации по предоставлению АРТ всем беременным и кормящим женщинам | | | |
| Финансовые аспекты | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Калькуляция затрат на выполнение текущей стратегии ППМР | | | |
| Калькуляция затрат на АРТ для всех беременных и кормящих женщин – как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе | | | |
| Проведение анализа дефицита ресурсов | | | |
| Увеличение финансирования программы должно быть отражено в бюджете | | | |
| Демонстрация финансовой поддержки на национальном уровне | | | |

| Модель оказания медицинской помощи | Завершено | В процессе | Еще не начато |
|---|------------------|-------------------|----------------------|
| Определение минимального набора услуг для предоставления АРТ всем беременным и кормящим женщинам | | | |
| Оценка потенциала системы (инфраструктура, кадровые ресурсы и материалы) для децентрализации АРТ до уровня служб охраны здоровья матери, новорожденных и детей, включая охват женщин с ВИЧ и их семей | | | |
| Определены сроки, механизмы и место проведения процедур перехода между службами ППМР и длительного лечения (включая рассмотрение возможности проведения пожизненной АРТ службами охраны здоровья матери, новорожденных и детей) | | | |
| Систематическое выявление женщин, получающих АРТ, которые забеременели, и установление взаимодействия со службой охраны здоровья матери, новорожденных и детей | | | |
| Тестирование и лечение партнеров и членов семьи службами охраны здоровья матери, новорожденных и детей | | | |
| Направление стабильных клиентов существующих служб АРТ в новые децентрализованные пункты проведения АРТ | | | |
| Кадровый потенциал | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Утверждение на национальном уровне схем перераспределения и разделения обязанностей по назначению и проведению АРТ | | | |
| Оценка кадрового потенциала (медсестры, акушерки, фармацевты, лаборанты) для расширения масштабов АРТ | | | |
| Определение основных квалификационных требований к каждой категории медицинских работников, оказывающих помощь при ВИЧ-инфекции | | | |
| Стратегия обучения по проведению АРТ, чтобы ускорить темпы внедрения этого вида медицинской помощи | | | |
| Обновление национальных учебных программ обучения по месту работы и до поступления на работу | | | |
| Объем практической поддержки медсестер и акушерок при назначении и поддержании ими АРТ | | | |
| Стратегия для удержания, переобучения и повышения профессиональной квалификации работников здравоохранения, особенно в области ППМР и АРТ | | | |
| Выбор схемы АРТ | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Упрощение и гармонизация ППМР и схем лечения взрослых | | | |
| План применения альтернативной схемы для беременных женщин, не переносящих АРТ первого ряда | | | |
| Оптимизация схемы первого ряда для грудных детей | | | |
| Создание системы фармакологического надзора там, где это целесообразно (см. дискуссионные материалы) | | | |
| Управление цепочкой поставок | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Оценка недостатков цепочки поставок, включая количественную оценку, распределение и управление запасами | | | |
| Составление прогноза на 18 месяцев, количественная оценка и разработка плана поставок | | | |
| Управление запасами АРВ-препаратов в службах охраны здоровья матерей, новорожденных и детей (включая вопросы обучения персонала, повышения потенциала и обеспечения безопасности) | | | |
| При изменении схемы первого ряда следует планировать использование уже заказанных АРВ-препаратов | | | |
| Пересмотр системы управления цепочкой поставок (потребление, прогноз и распределение) | | | |

| Мониторинг, оценка и использование данных | Завершено | В процессе | Еще не начато |
|--|-----------|------------|---------------|
| Регистр учета дородовой помощи и ППМР позволяет документировать начало или продолжение проведения АРТ | | | |
| Регистр АРТ позволяет документировать наличие беременности и грудного вскармливания | | | |
| Инструменты и регистры служб охраны здоровья матерей, новорожденных и детей позволяют проводить когортный мониторинг удержания матерей на АРТ, а также удержания ВИЧ-экспонированных детей в службах помощи | | | |
| Беременные и кормящие женщины, получающие АРТ в службах охраны здоровья матерей, новорожденных | | | |
| и детей, включаются в системы мониторинга и оценки на местном и национальном уровнях | | | |
| Система для отслеживания и оценки взаимодействия и процедур перехода между службами охраны здоровья матерей, новорожденных и детей и службами долговременной помощи и лечения при ВИЧ для матери и ребенка (например, регистр длительного наблюдения матери и ребенка, уникальный идентификационный номер) | | | |
| Программа оценки, предназначенная для выявления успехов и проблем на ранней стадии и для оценки долгосрочных результатов у матери и ребенка, включая передачу инфекции от матери ребенку | | | |
| Стандартная система обеспечения качества данных | | | |
| Гармонизация систем мониторинга и оценки ППМР и АРТ, а также процессов анализа данных | | | |
| Стандартизированное досье или карточка учета для беременных и кормящих женщин с ВИЧ и ВИЧ-экспонированных детей | | | |
| Надзор и управление качеством на местах | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Плановый надзор и клиническое наставничество по качеству оказания помощи на местах | | | |
| Процесс постоянного контроля качества для программы ППМР | | | |
| Консультирование и тестирование на ВИЧ в службах ППМР | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Меры обеспечения качества для экспресс-тестирования на ВИЧ во всех службах ППМР | | | |
| Стратегические решения о лечении дискордантных пар | | | |
| Добавлены функции консультирования и тестирования на ВИЧ, а также последующего наблюдения дискордантных пар | | | |
| Стратегия включения или регистрации партнеров-мужчин с ВИЧ в программе АРТ | | | |
| Консультирование по проведению АРТ и удержанию пациентов | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Специальные услуги по рассылке сообщений и поддержке для беременных и кормящих женщин, начинающих АРТ | | | |
| Структуры, ускоряющие подготовку к началу АРТ | | | |
| Альтернативные протоколы, разработанные для женщин, не нуждающихся в АРТ по состоянию здоровья, которые отказываются от пожизненного лечения | | | |
| Лабораторный и клинический мониторинг | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Наличие возможностей для мониторинга токсичности лечения | | | |
| Возможность определять исходный уровень CD4 либо в месте оказания помощи, либо в лаборатории (с обеспечением надежной транспортировки образцов) | | | |
| Алгоритм мониторинга CD4 и/или вирусной нагрузки | | | |

| Диагностика и лечение грудных детей | Завершено | В процессе | Еще не начато |
|--|------------------|-------------------|----------------------|
| Возможности ранней диагностики у грудных детей параллельно с расширением программы ППМР | | | |
| Усиление последовательных процедур ранней диагностики у грудных детей – ранний диагноз, быстрое получение результатов, активное выявление случаев ВИЧ-инфицирования детей и начало лечения | | | |
| Расширение доступа к лечению грудных детей | | | |
| Удержание пациентов в системе помощи и лечения | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Система, обеспечивающая вовлечение всех беременных и родивших женщин с ВИЧ в программу помощи и/или лечения при ВИЧ-инфекции | | | |
| Модели оказания медицинской помощи, предусматривающие гармонизированное наблюдение за парами мать-ребенок | | | |
| Наличие системы, обеспечивающей приверженность АРВ-терапии и отслеживание пациентов, выбывших из-под наблюдения, которая функционирует и на уровне ЛПУ и на местном уровне | | | |
| Инновационные решения для улучшения доступности АРТ | | | |
| Планирование семьи | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Оценка наличия служб и средств планирования семьи | | | |
| Оценка уровня доступности и добровольного использования служб планирования семьи в местах проведения АРТ | | | |
| Участие общества | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Женщины, живущие с ВИЧ, участвуют в планировании, реализации и мониторинге соответствующих мер на национальном, субнациональном и местном уровнях | | | |
| Проводимые на местном уровне мероприятия в поддержку расширения масштабов использования ППМР и удержанию женщин в системе профилактического лечения | | | |
| Стратегия реализации | Завершено | В процессе | Еще не начато |
| Имеется конкретный план реализации стратегии | | | |
| Оценка хода реализации стратегии в режиме реального времени для сбора информации, необходимой для дальнейшего расширения масштабов деятельности | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

Клинические стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ у взрослых, подростков и детей

| Взрослые и подростки ^a | Дети |
|--|--|
| Клиническая стадия 1 | |
| Бессимптомное течение ВИЧ-инфекции Персистирующая генерализованная лимфаденопатия | Бессимптомное течение ВИЧ-инфекции Персистирующая генерализованная лимфаденопатия |
| Клиническая стадия 2 | |
| <p>Необъяснимая умеренная потеря веса (<10% от предполагаемой или измеренной массы тела)</p> <p>Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (синусит, ангина, средний отит, фарингит)</p> <p>Опоясывающий лишай</p> <p>Ангулярный хейлит</p> <p>Рецидивирующие язвы полости рта</p> <p>Зудящая папулезная сыпь</p> <p>Онихомикозы</p> <p>Себорейный дерматит</p> | <p>Необъяснимая персистирующая гепатоспленомегалия</p> <p>Рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, оторрея, синусит, тонзиллит)</p> <p>Опоясывающий лишай</p> <p>Линейная эритема десен</p> <p>Рецидивирующие язвы полости рта</p> <p>Зудящая папулезная сыпь</p> <p>Онихомикозы</p> <p>Распространенные (множественные) бородавки</p> <p>Распространенный контактный моллюск</p> <p>Необъяснимое персистирующее увеличение околушных слюнных желез</p> |
| Клиническая стадия 3 | |
| <p>Необъяснимая сильная потеря веса (>10% от предполагаемой или измеренной массы тела)</p> <p>Необъяснимая хроническая диарея длительностью более месяца</p> <p>Необъяснимая персистирующая лихорадка (перемежающаяся или постоянная, длительностью более месяца)</p> <p>Персистирующий кандидозный стоматит</p> <p>Волосатая лейкоплакия полости рта</p> <p>Туберкулез легких</p> <p>Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, эмпиема, гнойный миозит, инфекции костей и суставов, менингит, бактериемия)</p> <p>Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит</p> <p>Необъяснимые анемия (<8 г/дл), нейтропения (<0,5 x 10⁹/л) и/или хроническая тромбоцитопения (<50 x 10⁹/л)</p> | <p>Необъяснимая умеренная недостаточность питания^b, плохо поддающаяся стандартной терапии</p> <p>Необъяснимая хроническая диарея (14 дней и дольше)</p> <p>Необъяснимая персистирующая лихорадка (выше 37,5°C, постоянная или перемежающаяся, длительностью более месяца)</p> <p>Персистирующий кандидозный стоматит (у детей старше 6 недель)</p> <p>Волосатая лейкоплакия полости рта</p> <p>Туберкулезный лимфаденит, туберкулез легких</p> <p>Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония</p> <p>Острый язвенно-некротический гингивит или периодонтит</p> <p>Необъяснимые анемия (<80 г/л), нейтропения (<0,5 x 10⁹/л) или хроническая тромбоцитопения (<50 x 10⁹/л)</p> |
| Клиническая стадия 3 | |
| | <p>Клинически выраженная лимфоидная интерстициальная пневмония</p> <p>Хроническое поражение легких, связанное с ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы</p> |

| Взрослые и подростки ^a | Дети |
|--|--|
| Клиническая стадия 4 ^c | |
| <p>Синдром кахекии, обусловленный ВИЧ</p> <p>Пневмоцистная пневмония (возбудитель <i>Pneumocystis jirovecii</i>)</p> <p>Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония</p> <p>Хронический герпес (оролабиальный, генитальный или аноректальный длительностью более месяца или висцеральный любой локализации)</p> <p>Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов или легких)</p> <p>Внелегочный туберкулез</p> <p>Саркома Капоши</p> <p>Цитомегаловирусная инфекция (ретибит или инфекция других органов)</p> <p>Токсоплазмоз центральной нервной системы</p> <p>ВИЧ-энцефалопатия</p> <p>Внелегочный криптококкоз, включая менингит</p> <p>Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями</p> <p>Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия</p> <p>Хронический криптоспоридиоз</p> <p>Хронический изоспориоз</p> <p>Диссеминированные грибковые инфекции (внелегочный гистоплазмоз, кокцидиоидоз)</p> <p>Лимфома головного мозга или В-клеточная неходжкинская лимфома</p> <p>ВИЧ-ассоциированная нефропатия или ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия с клиническими проявлениями</p> <p>Рецидивирующий сепсис (включая <i>сальмонеллезный</i>)</p> <p>Инвазивный рак шейки матки</p> <p>Атипичный диссеминированный лейшманиоз</p> | <p>Необъяснимое тяжелое истощение, задержка роста или тяжелая недостаточность питания, не поддающиеся стандартной терапии</p> <p>Пневмоцистная пневмония (возбудитель <i>Pneumocystis jirovecii</i>)</p> <p>Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, за исключением пневмонии (например, эмпиема, гнойный миозит, инфекции костей и суставов, менингит)</p> <p>Хронический герпес (оролабиальный или кожный длительностью более месяца или висцеральный любой локализации)</p> <p>Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов или легких)</p> <p>Внелегочный туберкулез</p> <p>Саркома Капоши</p> <p>Цитомегаловирусная инфекция (ретибит или поражение других органов), развившаяся у ребенка старше 1 месяца</p> <p>Токсоплазмозный энцефалит (кроме новорожденных)</p> <p>ВИЧ-энцефалопатия</p> <p>Внелегочный криптококкоз, включая менингит</p> <p>Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями</p> <p>Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия</p> <p>Хронический криптоспоридиоз (с диарейным синдромом)</p> <p>Хронический изоспориоз</p> <p>Диссеминированный глубокий микоз (внелегочный гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пенциллиоз)</p> <p>Лимфома головного мозга или В-клеточная неходжкинская лимфома</p> <p>ВИЧ-ассоциированная нефропатия или кардиомиопатия</p> |

^a При подготовке этой таблицы подростками считались лица в возрасте 15 лет и старше. Для лиц младше 15 лет следует использовать клинические стадии для детей.

^b Для детей младше 5 лет умеренная недостаточность питания определяется как соотношение веса и роста по шкале Z менее -2 или окружность середины плеча от ≥ 115 мм до < 125 мм.

^c В региональные классификации могут быть включены дополнительные специфические заболевания, например, пенциллиоз в Азии, ВИЧ-ассоциированный ректовагинальный свищ в южной части Африки и реактивация трипаносомоза в Латинской Америке.

^d Для детей младше 5 лет тяжелая недостаточность питания определяется как соотношение веса и роста по шкале Z менее -3; задержка роста определяется как соотношение роста и возраста по шкале Z менее -2; а тяжелая острая недостаточность питания определяется как соотношение веса и роста по шкале Z менее -3 либо по таким критериям, как окружность середины плеча менее 115 мм или наличие отека.

Источник: Adapted from: Адаптировано из: WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, World Health Organization, 2007 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf).

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

Дозировки рекомендуемых антиретровирусных препаратов

А. Режимы дозирования антиретровирусных препаратов для взрослых и подростков

| Международное непатентованное наименование | Доза |
|---|--|
| Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) | |
| Абакавир (ABC) | 300 мг два раза в сутки или 600 мг один раз в сутки |
| Эмтрицитабин (FTC) | 200 мг один раз в сутки |
| Ламивудин (3TC) | 150 мг два раза в сутки или 300 мг один раз в сутки |
| Зидовудин (AZT) | 250-300 мг два раза в сутки |
| Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) | |
| Тенофовир (TDF) | 300 мг один раз в сутки |
| Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) | |
| Эфавиренз (EFV) | 400-600 мг один раз в сутки |
| Этравирин (ETV) | 200 мг два раза в сутки |
| Невиралпин (NVP) | 200 мг один раз в сутки в течение 14 суток, затем 200 мг два раза в сутки |
| Ингибиторы протеазы (ИП) | |
| Атазанавир + ритонавир (ATV/r) | 300 мг + 100 мг один раз в сутки |
| Дарунавир + ритонавир (DRV/r) | 800 мг + 100 мг один раз в сутки ^a или 600 мг + 100 мг два раза в сутки ^b |
| Лопинавир/ритонавир (LPV/r) | 400 мг/100 мг два раза в сутки |
| | Для лиц, получающих противотуберкулезное лечение Если пациент получает рифабутин, корректировка дозы не требуется. Если пациент получает рифампицин, доза лопинавира/ритонавира корректируется: (LPV 800 мг + RTV 200 мг два раза в сутки или LPV 400 мг + RTV 400 мг два раза в сутки) или саквинавира/ритонавира (саквинавир 400 мг + ритонавир 400 мг два раза в сутки), при тщательном контроле. |
| Ингибиторы интегразы (ИИ) | |
| Долутегравир (DTG) | 50 мг один раз в сутки |
| Ралтегравир (RAL) | 400 мг два раза в сутки |

^a Для лиц, ранее не принимавших ингибиторы протеазы.

^b Для лиц, ранее принимавших ингибиторы протеазы.

В. Упрощенное дозирование для профилактики у младенцев

| Возраст младенца | Дозировки неврирапина | Дозировки зидовудина |
|---|--|--|
| От рождения до 6 недель | | |
| Вес при рождении 2000-2499 г ^a | 10 мг один раз в сутки (1 мл сиропа один раз в сутки) | 10 мг два раза в сутки (1 мл сиропа два раза в сутки) |
| Вес при рождении ≥2500 г | 15 мг один раз в сутки (1,5 мл сиропа один раз в сутки) | 15 мг два раза в сутки (1,5 мл сиропа два раза в сутки) |
| От >6 до 12 недель | | |
| | 20 мг один раз в сутки (2 мл сиропа один раз в сутки или половина таблетки 50 мг один раз в сутки) | Для профилактики доза не установлена; следует использовать лечебную дозу 60 мг два раза в сутки 6 мл сиропа два раза в сутки или таблетка 60 мг два раза в сутки) |

^a Для младенцев, вес которых <2000 г, а гестационный возраст больше 35 недель, предполагаемые дозы составляют: NVP 2 мг/кг на дозу один раз в сутки AZT 4 мг/кг на дозу два раза в сутки. Для недоношенных детей, гестационный возраст которых меньше 35 недель, дозу следует подбирать с помощью экспертных рекомендаций.

С. Дозировка лекарственных форм АРВ-препаратов для детей грудного и более старшего возраста, рассчитанная по массе тела

Информация по назначению препаратов и рассчитанные по массе тела дозировки имеющихся лекарственных форм АРВ-препаратов для детей грудного и более старшего возраста

Данное приложение содержит информацию об АРВ-препаратах (включая соответствующие лекарственные формы), которые можно использовать у детей и о которых имеется достаточно информации и фактических данных для предоставления рекомендаций в отношении их назначения и дозировки для младенцев, детей более старшего возраста и подростков до 18 лет. Работа по разработке и обновлению упрощенного руководства по АРВ-препаратам, применяемому у детей, проводилась в рамках Рабочей группы ВОЗ по антиретровирусным препаратам для детей.¹

Для простоты и удобства пользования дозы приводятся по диапазонам веса, а не из расчета на килограмм или квадратный метр площади поверхности тела. При разработке этой упрощенной схемы дозировки особое внимание обращалось на обычные показатели площади поверхности тела детей из стран с низким и средним уровнями дохода в рамках этого диапазона веса. Основным источником информации для представленных рекомендаций являлся вкладыш в упаковке с информацией изготовителя о лекарственном средстве. Эта информация дополнялась данными других клинических исследований, а также результатами консультаций с экспертами по педиатрической фармакологии. В отношении комбинированных препаратов с фиксированными дозами использовался метод моделирования дозы (<http://www.who.int/hiv/paediatric/genericool/en/index.html>) для прогнозирования принимаемой дозы для каждого компонента препарата относительно рекомендованного режима дозирования. В некоторых случаях доза какого-либо компонента в определенном весовом диапазоне может быть несколько выше или ниже целевой дозы, рекомендуемой изготовителем. Это является неизбежным, принимая во внимание ограничения, связанные с использованием комбинированного препарата с фиксированными дозами, однако внимание обращалось на то, чтобы не допускать случаев приема ребенком дозы, которая более чем на 25% выше максимальной целевой дозы или более чем на 5% ниже минимальной целевой дозы. Исследования фармакокинетики также подтвердили общую безопасность такого метода дозирования. Для упрощения схем те АРВ-препараты, которые более не считаются предпочтительными или альтернативными вариантами для детей, были исключены из рекомендаций по дозировкам.

В контексте будущего внедрения вирусологического тестирования при рождении и движения в сторону более раннего лечения младенцев в целях снижения ранней смертности, эти принципы предоставляют дозировки, рассчитанные по массе тела, для доношенных детей в возрасте < 4 недель, в том числе тех, вес которых менее 3 кг. Тем не менее, имеющийся опыт начала лечения новорожденных, живущих с ВИЧ, в возрасте <2 недель ограничен, и немногие фармакокинетические данные не могут в полной мере предоставить информацию о точной дозировке других препаратов, помимо AZT, для новорожденных, у которых происходят быстрые изменения в функции почек и печени. Дозировки для новорожденных, представленные в данном приложении, согласованы с используемыми в текущих исследованиях; обновления будут предоставлены, как только станут доступны результаты этих исследований. Кроме того, надежные данные по фармакокинетику у недоношенных детей имеются только для AZT; надлежащее дозирование NVP и ЗТС в значительной степени не определено, а раствор LPV/r не следует назначать недоношенным детям, пока они не

1 Члены Рабочей группы по антиретровирусным препаратам для детей: Elaine Abrams (ICAP, Columbia University, США); David Burger (Radboud University Nijmegen Medical Centre, Нидерланды); Jessica Burry (MSF Access Campaign, Швейцария); Edmund Capparelli (University of California, San Diego, США); Diana Clarke (Boston Medical Center, США); Timothy R. Cressey (Program for HIV Prevention and Treatment, IRD/Harvard T.H. Chan School of Public Health & Chang Mai University, Таиланд); Paolo Denti (University of Cape Town, ЮАР); Carlo Giaquinto (University of Padova, Италия); Diana Gibb (MRC Clinical Trials Unit, Великобритания); Rohan Hazra (National Institute of Child Health and Human Development, США); Kelsey Mirkovic (United States Centers for Disease Control and Prevention, США); Marc Lallemand (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Швейцария); Janice Lee (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Швейцария); Chewee Luo (UNICEF, США); Helen McIlleron (University of Cape Town, ЮАР); Mark H. Mirochnick (Boston Medical Center, США); Lynne Mofenson (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, США); Aتيenna Ojoo (UNICEF, Дания); Jorge Pinto (Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Бразилия); Natella Rakhmanina (Elizabeth Glaser Paediatric AIDS Foundation, США); Pablo Rojo-Conejo (Hospital de 12 de Octubre, Madrid, Испания); Saint Raymond Agnes (European Medicines Agency, Великобритания); George Siberry (Office of the United States Global AIDS Coordinator, Department of State, США); Nandita Sugandhi (Clinton Health Access Initiative, США); Marissa Vicari (International AIDS Society, Швейцария).

достигли 42 недель гестационного возраста, что делает лечение ВИЧ у недоношенных новорожденных чрезвычайно сложной задачей. Дозировки для постнатальной профилактики у ВИЧ-инфицированных младенцев здесь не приводятся, их можно найти в разделе Б приложения 11.

В 2013 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США выдало разрешение на использование эфавиренза у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, масса тела которых составляет не менее 3,5 кг. Признавая наличие возможности предоставить дополнительный вариант лечения детям и обеспечить дальнейшую гармонизацию схем в разных возрастных группах, Группа по разработке рекомендаций подчеркнула необходимость получения дополнительных данных, прежде чем рекомендовать эфавиренз в качестве одного из вариантов лечения для детей младше трех лет. Этих данных по-прежнему недостаточно, и рекомендованная схема дозирования эфавиренза не была добавлена в эту версию руководства.

Данное приложение с рекомендуемыми дозировками и упрощенными режимами дозирования будет регулярно пересматриваться и обновляться по мере появления новых данных или новых лекарственных форм, однако для получения самой свежей информации национальным программам нужно тщательно изучать листки-вкладыши к новым лекарственным средствам. Дополнительная информация также приводится в информационных листках по конкретным препаратам, которые содержатся по адресу: <http://emtct-iatt.org/resources-main>.

АРВ-препараты и их лекарственные формы изготавливаются несколькими компаниями, и содержание действующих веществ в таблетках, капсулах и жидких формах может отличаться от представленной здесь информации. В настоящее время разрабатывается несколько оптимальных лекарственных форм для детей, но во время написания этих руководств они еще не получили одобрение от регулирующих органов. Руководители национальных программ должны обеспечить, чтобы любой продукт, планируемый для использования, был доступен и отвечал требованиям качества и стабильности. Рекомендации по обеспечению качества лекарственных средств имеются на сайте ВОЗ по лекарственным средствам (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/about/en/index.html) и в материалах о доступе к лекарственным и диагностическим средствам при ВИЧ-инфекции/СПИДе, которые доступны и обновляются на сайте <http://www.who.int/hiv/amds/selection/en/index.html>. Текущий перечень лекарственных средств, предварительно оцененных ВОЗ на соответствие требованиям, имеется на сайте <http://apps.who.int/prequal>. С текущим списком АРВ-препаратов, разрешенных и предварительно разрешенных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, можно ознакомиться на сайте: <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>. Информация о политике Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией приводится на сайте: <http://www.theglobalfund.org/en/healthproducts/qualityassurance/pharmaceutical>.

Общие принципы

При подготовке упрощенных таблиц ВОЗ использовались следующие принципы.

- При любой схеме терапии желательно использовать комбинированный препарат с фиксированными дозами, соответствующий определенному возрасту, если такая лекарственная форма имеется.
- По возможности, следует избегать применения лекарственных форм для перорального приема в виде жидкости или сиропа. Предпочтительными твердыми пероральными лекарственными формами являются диспергируемые таблетки (или таблетки для приготовления пероральных растворов), поскольку каждую диспергируемую таблетку можно растворять в жидкости непосредственно перед приемом.
- Если подходящие диспергируемые комбинированные препараты с фиксированными дозами недоступны, и должны быть использованы пероральные растворы, рекомендуется как можно скорее переводить детей на твердую пероральную лекарственную форму.
- Если дети вынуждены использовать лекарственные формы для взрослых, нельзя занижать дозировку препаратов. Предпочтительнее использовать таблетки с насечкой, чтобы обеспечить точное дозирование, особенно если используются лекарственные формы для взрослых. Следует

избегать деления таблеток, не имеющих насечек, так как во фрагментах таблетки не может быть обеспечено равномерное распределение активного лекарственного вещества.

- Некоторые таблетки, такие как термостабильные таблетки лопинавир/ритонавир, изготовлены в специальной матричной форме (с помощью запатентованной технологии экструзии из расплава, которая обеспечивает стабилизацию молекул препарата, обычно являющихся термолабильными), и их не следует разрезать, делить или измельчать, так как биодоступность этих препаратов меняется, если таблетка не проглочена целиком.
- По возможности, следует избегать использования разных по объему доз утром и вечером.
- Детей следует взвешивать при каждом посещении ЛПУ. По мере роста детей и/или изменении их массы тела дозировку следует соответствующим образом изменять.
- При разработке национальных рекомендаций по лечению детей программы должны учитывать национальный регуляторный статус, а также наличие и доступность конкретных лекарственных форм на местах.
- В настоящее время ведутся исследования по установлению правил дозирования нескольких АРВ-препаратов для новорожденных, младенцев и детей младшего возраста. Возрастные показания для каждого препарата, указанные на вкладышах, основаны на текущих данных и будет обновляться по мере доступности новых рекомендаций.

Таблица 1. Упрощенные режимы дозирования твердых лекарственных препаратов в детских формах с фиксированными дозами для приема два раза в сутки для младенцев и детей в возрасте от 4 недель и старше^a

| Препарат | Содержание действующего вещества в таблетке (мг) | Количество таблеток в зависимости от массы тела утром и вечером | | | | | | | | | | Содержание действующего вещества в таблетке для взрослых (мг) | Количество таблеток в зависимости от массы тела | |
|------------------------------|--|---|-------|------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|---|---|-------|
| | | 3,0–5,9 кг | | 6,0–9,9 кг | | 10,0–13,9 кг | | 14,0–19,9 кг | | 20,0–24,9 кг | | | 25,0–34,9 кг | |
| | | утро | вечер | утро | вечер | утро | вечер | утро | вечер | утро | вечер | | утро | вечер |
| AZT/3TC ^b | Таблетка (диспергируемая) 60 мг/30 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 мг/ 150 мг | 1 | 1 |
| AZT/3TC/ NVP ^a | Таблетка (диспергируемая) 60 мг/30 мг/50 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 мг/ 150 мг/200 мг | 1 | 1 |
| ABC/3TC | Таблетка (диспергируемая) 60 мг/30 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 600 мг/ 300 мг | 0,5 | 0,5 |
| ABC/3TC | Таблетка (диспергируемая) 120 мг/60 мг | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 600 мг/ 300 мг | 0,5 | 0,5 |

^a Для детей в возрасте до 4-недель см. таблицу 4 для более точной дозировки, которая уменьшена из-за сниженной способности выводить и метаболизировать лекарства. Для детей, которые достигли 4-недельного возраста, но весят меньше 3 кг, незрелость почечных и печеночных путей выведения является меньшей проблемой, но соответствующее дозирование АРВ-препаратов для недоношенных детей или младенцев с низким весом при рождении по-прежнему не определено.

Таблица 2. Упрощенные режимы дозирования твердых и жидких лекарственных препаратов в детских формах для приема один раз в сутки для младенцев и детей в возрасте от 4 недель и старше^a

| Препарат | Содержание действующего вещества в таблетке (мг) | Количество таблеток или капсул в зависимости от массы тела для приема один раз в сутки | | | | | Содержание действующего вещества в таблетке для взрослых (мг) | Количество таблеток или капсул в зависимости от массы тела для приема один раз в сутки |
|------------------|--|--|------------|--------------|--------------|--------------|---|--|
| | | 3,0–5,9 кг | 6,0–9,9 кг | 10,0–13,9 кг | 14,0–19,9 кг | 20,0–24,9 кг | | |
| EFV ^b | Таблетка (делимая) 200 мг | – | – | 1 | 1,5 | 1,5 | 200 мг | 2 |
| ABC/3TC | Таблетка (диспергируемая) 60 мг/30 мг | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 600 мг/ 300 мг | 1 |
| ABC/3TC | Таблетка (диспергируемая) 120 мг/60 мг | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 | 600 мг/ 300 мг | 1 |
| ATV ^c | Капсулы 100 мг | – | – | 1 | 2 | 2 | 300 мг | 2 (100 мг) ^d или 1 (300 мг) |
| TDF ^e | Порошок для перорального приема 40 мг/ложка | – | – | 3 | – | – | 300 мг | 1 (200 мг) ^d или 1 (300 мг) |
| | Таблетки 150 мг или 200 мг | – | – | – | 1 (150 мг) | 1 (200 мг) | | |

^a Для детей в возрасте до 4-недель см. таблицу 4 для более точной дозировки, которая уменьшена из-за сниженной способности выводить и метаболизировать лекарства. Для детей, которые достигли 4-недельного возраста, но весят меньше 3 кг, незрелость почечных и печеночных путей выведения является меньшей проблемой, но соответствующее дозирование APV-препаратов для недоношенных детей или младенцев с низким весом при рождении по-прежнему не определено.

^b Эфавиренз не рекомендуется для детей младше 3 лет и массой тела менее 10 кг. В период завершения подготовки этого руководства Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США выдало разрешение на использование эфавиренза у детей в возрасте до 3 лет, масса тела которых составляет более 3,5 кг (3,5–5 кг – две капсулы по 50 мг; 5–7,5 кг – три капсулы по 50 мг; 7,5–15 кг – одна капсула по 200 мг), однако для разработки рекомендации об использовании эфавиренза в этой возрастной группе срочно необходимы дополнительные данные.

^c Использование атазанавира разрешено только у детей в возрасте 3 месяцев и старше. Капсулы с одной дозой атазанавира следует принимать вместе с ритонавиром 100 мг во всех диапазонах массы тела. Лекарственная форма атазанавира в виде порошка позволяет назначать его младенцам и детям с трех месяцев. Детям, масса тела которых составляет 5–10 кг, следует принимать 200 мг порошка ATV (4 пакетика, по 50 мг в каждом) вместе с 80 мг ритонавира в виде раствора для перорального приема (5 мл). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206352s003,021567s038lbl.pdf

^d Таблетки по 200 мг следует применять при массе тела 25–29,9 кг, таблетки по 300 мг – при массе тела 30,0–34,9 кг.

^e Использование тенофовира разрешено только у детей в возрасте 2 лет и старше. Целевая доза: 8 мг/кг или 200 мг/м² (максимум 300 мг). Рабочая группа по антиретровирусным препаратам для детей разработала эти рекомендации, чтобы гармонизировать дозировку TDF с весовыми диапазонами ВОЗ и снизить число доз. Была использована методика ВОЗ, основанная на размере целевой дозы, указанной изготовителем на вкладыше в упаковке. В соответствии со стандартным подходом Рабочей группы по антиретровирусным препаратам для детей при установлении дозировки принималось во внимание, чтобы ребенок не получал дозу, которая более чем на 25% выше максимальной целевой дозы или более чем на 5% ниже минимальной целевой дозы.

Таблица 3. Упрощенные режимы дозирования твердых и жидких лекарственных препаратов в детских формах для приема два раза в сутки для младенцев и детей в возрасте 4 недель и старше^а

| Препарат | Содержание действующего вещества в таблетке (мг) или пероральном жидком растворе (мг/мл) | Количество таблеток или мл в зависимости от массы тела утром и вечером | | | | | | | | | | Содержание действующего вещества в таблетке для взрослых (мг) | Количество таблеток в зависимости от массы тела | | | |
|------------------------------------|--|--|------|------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|------|---|---|-------|--|--|
| | | 3,0–5,9 кг | | 6,0–9,9 кг | | 10,0–13,9 кг | | 14,0–19,9 кг | | 20,0–24,9 кг | | | утро | вечер | | |
| Твердые лекарственные формы | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AZT | Таблетка (диспергируемая) 60 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 мг | 1 | 1 | | |
| ABC | Таблетка (диспергируемая) 60 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 мг | 1 | 1 | | |
| NVP ^б | Таблетка (диспергируемая) 50 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 200 мг | 1 | 1 | | |
| LPV/r ^с | Таблетка ^д 100 мг/25 мг | – | – | – | – | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 100 мг/25 мг | 3 | 3 | | |
| | Пеллеты ^е 40 мг/10 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | 100 мг/25 мг | 3 | 3 | | |
| DRV ^ф | Таблетка 75 мг | – | – | – | – | 3 | 3 | 5 | 5 | 5 | 5 | | | | | |
| RAL | Жевательные таблетки 25 мг | – | – | – | – | 3 | 3 | 4 | 4 | 6 | 6 | 400 мг | 1 | 1 | | |
| | Жевательные таблетки 100 мг | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 400 мг | 1 | 1 | | |
| | Гранулы ^г (100 мг/пакет) | 0,25 | 0,25 | 0,5 | 0,5 | – | – | – | – | – | – | | – | – | | |
| Жидкие лекарственные формы | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AZT | 10 мг/мл | 6 мл | 6 мл | 9 мл | 9 мл | 12 мл | 12 мл | – | – | – | – | – | – | – | | |
| ABC | 20 мг/мл | 3 мл | 3 мл | 4 мл | 4 мл | 6 мл | 6 мл | – | – | – | – | – | – | – | | |
| ZTC | 10 мг/мл | 3 мл | 3 мл | 4 мл | 4 мл | 6 мл | 6 мл | – | – | – | – | – | – | – | | |
| NVP ^б | 10 мг/мл | 5 мл | 5 мл | 8 мл | 8 мл | 10 мл | 10 мл | – | – | – | – | – | – | – | | |
| LPV/r ^с | 80/20 мг/мл | 1 мл | 1 мл | 1,5 мл | 1,5 мл | 2 мл | 2 мл | 2,5 мл | 2,5 мл | 3 мл | 3 мл | – | – | – | | |
| DRV ^ф | 100 мг/мл | – | – | – | – | 2,5 мл | 2,5 мл | 3,5 мл | 3,5 мл | – | – | – | – | – | | |

^а Для детей в возрасте до 4-недель см. таблицу 4 для более точной дозировки, которая уменьшена из-за сниженной способности выводить и метаболизировать лекарства. Для детей, которые достигли 4-недельного возраста, но весят меньше 3 кг, незрелость почечных и печеночных путей выведения является меньшей проблемой, но дозирование APB-препаратов для недоношенных детей или младенцев с низким весом при рождении по-прежнему не определено.

^б По-прежнему рекомендуется в начале ART увеличивать дозу NVP на полдозы за 2 недели, чтобы избежать токсичности в результате приема NVP сразу в высоких дозах. Однако вторичный анализ результатов недавно проведенного исследования (CHAPAS-1) позволил предположить, что у детей младшего возраста риск токсичности ниже, в связи с чем можно рассмотреть возможность начинать лечение с полной дозы (Fillekes Q et al. Is nevirapine dose escalation appropriate in young African HIV+ children? 20th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, USA, 3–6 March 2013 (<http://retroconference.org/2013b/Abstracts/46904.htm>, accessed 15 May 2015)). Более определенные фактические данные ожидаются по результатам проводящегося в настоящее время исследования.

^с Лопинавир/ритонавир в жидкой форме требует наличия холодной цепи во время транспортировки и хранения. Лопинавир/ритонавир в виде термостабильной таблетки следует проглатывать целиком; такую таблетку нельзя делить, жевать, растворять или дробить.

^д Таблетки для взрослых 200/50 мл могут использоваться для детей с массой тела 14,0–24,9 кг (по 1 таблетке утром и вечером) и для детей с массой тела 25,0–34,9 кг (по 2 таблетки утром и 1 таблетка вечером).

^е LPV/r в пеллетах не следует применять у младенцев младше 3-х месяцев. Более подробная информация о применении LPV/r в пеллетах представлена на сайте: <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>.

^ф DRV следует назначать вместе с 0,5 мл ритонавира в виде суспензии для перорального применения 80 мг/мл, если ребенок весит меньше 15 кг или вместе с ритонавиром 50 мг в твердой лекарственной форме для детей с массой тела 15–30 кг.

^г RAL в гранулах одобрен для применения у детей с 4 недель, однако целесообразность и приемлемость такой лекарственной формы еще не исследована в достаточной мере, и существуют сомнения относительно ее применения в условиях с ограниченными ресурсами. Биоживленность RAL в виде жевательных таблеток, диспергируемых в жидкости, в настоящее время изучается, и дальнейшие рекомендации будут предоставлены, как только появятся дополнительные фактические данные.

Таблица 4. Режимы дозирования жидких лекарственных форм для приема два раза в сутки для младенцев возрасте до 4 недель^a

| Препарат | Содержание действующего вещества в пероральном жидком растворе (мг/мл) | 2–3 кг | 3–4 кг | 4–5 кг |
|--------------------|--|--------|--------|--------|
| AZT | 10 мг/мл | 1 мл | 1,5 мл | 2 мл |
| NVP | 10 мг/мл | 1,5 мл | 2 мл | 3 мл |
| ЗТС | 10 мг/мл | 0,5 мл | 0,8 мл | 1 мл |
| LPV/r ^b | 80/20 мг/мл | 0,6 мл | 0,8 мл | 1 мл |

^a Имеющийся опыт начала лечения новорожденных, живущих с ВИЧ, в возрасте <2 недель ограничен, и немногие фармакокинетические данные не могут в полной мере предоставить информацию о точной дозировке других препаратов, помимо AZT, для новорожденных, у которых происходят быстрые изменения в функции почек и печени, а раствор LPV/r не следует назначать младенцам в возрасте до двух недель, что делает лечение ВИЧ у новорожденных сложной задачей. Кроме того, надежные данные по фармакокинетике у недоношенных детей имеются только для AZT; надлежащее дозирование NVP и ЗТС не определено, а раствор LPV/r не следует назначать недоношенным детям, пока они не достигли 42 недель гестационного возраста. Рекомендации будут обновляться, когда появятся дополнительные фактические данные по результатам проводящихся в настоящее время исследований.

^b Не следует применять раствор LPV/r у младенцев в возрасте до двух недель. LPV/r в пеллетах не следует применять у младенцев младше 3-х месяцев. Более подробная информация о применении LPV/r в пеллетах представлена на сайте: <http://www.emctct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>.

Таблица 5. Упрощенные режимы дозирования изониазида (INH) и ко-тримоксазола (CTX), используемых в профилактических целях у детей, достигших 4-недельного возраста

| Препарат | Содержание действующего вещества в таблетке или пероральном жидком растворе (мг или мг/5 мл) | Количество таблеток или миллилитров в зависимости от массы тела для приема один раз в сутки | | | | | Содержание действующего вещества в таблетке для взрослых (мг) | Количество таблеток в зависимости от массы тела |
|--|--|---|------------|--------------|--------------|--------------|---|---|
| | | 3,0–5,9 кг | 6,0–9,9 кг | 10,0–13,9 кг | 14,0–19,9 кг | 20,0–24,9 кг | | |
| Изониазид | 100 мг | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 300 мг | 1 |
| Ко-тримоксазол | Суспензия 200/40 на 5 мл | 2,5 мл | 5 мл | 5 мл | 10 мл | 10 мл | – | – |
| | Таблетки (диспергируемые) 100/20 мг | 1 | 2 | 2 | 4 | 4 | – | – |
| | Таблетки (делимые) 400/80 мг | – | 0,5 | 0,5 | 1 | 1 | 400 мг/80 мг | 2 |
| | Таблетки (делимые) 800/160 мг | – | – | – | 0,5 | 0,5 | 800 мг/160 мг | 1 |
| Изониазид + Ко-тримоксазол + В6 ^a | Таблетки (делимые) 300 мг/960 мг/25 мг | – | – | – | 0,5 | 0,5 | 960 мг/300 мг/25 мг | 1 |

^a Эта форма в настоящее время ожидает разрешения регулирующих органов, также разрабатывается делимая таблетка (480 мг/150 мг/12,5 мг).

Фармакологический перечень МЦГ

В последние годы стали доступны многие улучшенные лекарственные формы АРВ-препаратов, такие как диспергируемые делимые таблетки комбинированных препаратов с фиксированными дозами, вместо традиционных жидких лекарственных форм. Эти препараты значительно упростили оказание медицинской помощи при ВИЧ-инфекции детям в странах с низким уровнем дохода; однако увеличение числа вариантов привело к многократному увеличению числа лекарственных форм, используемых во всех схемах и диапазонах массы тела. Производители непатентованных препаратов используют экономию за счет увеличения масштабов, чтобы поддерживать доступные цены, но фрагментация спроса на слишком большое количество дублирующих препаратов создает нестабильность в поставках лекарственных форм АРВ-препаратов для детей и усложняет процессы закупок и управления цепочками поставок.

По этой причине Межучрежденческая целевая группа по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин, матерей и их детей (созываемая ВОЗ и ЮНИСЕФ в сотрудничестве с несколькими партнерами-исполнителями) предоставила программам справочное фармакологическое руководство по подбору для детей оптимальных АРВ-препаратов, определенных с помощью надежного набора критериев. Оптимальный фармакологический перечень в настоящее время представляет собой список из девяти препаратов, обеспечивающих применение рекомендованных и соответствующих

схем лечения первого и второго ряда у детей во всех диапазонах массы тела. Фармакологический перечень был впервые разработан в 2011 году, но с тех пор регулярно пересматривался, чтобы соответствовать текущим рекомендациям ВОЗ и доступным препаратам. Программам рекомендуется приобретать те лекарственные формы для детей, которые включены в Фармакологический перечень оптимальных педиатрических АРВ-препаратов МЦГ. В некоторых ситуациях (например, для схем третьего ряда) могут использоваться формы дозирования, включенные в Фармакологический перечень АРВ-препаратов ограниченного применения МЦГ (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/05/Updated-Formulary-04012015.pdf>).

Потребность в новых лекарственных формах

Результаты деятельности Рабочей группы по антиретровирусным препаратам для детей и Группы по оптимизации антиретровирусных препаратов для детей^{1,2} по-прежнему подчеркивают настоятельную необходимость в разработке лекарственных форм комбинированных препаратов с фиксированными дозами, чтобы обеспечить рекомендуемую схему лечения первого ряда: твердые лекарственные формы, содержащие LPV/r, для применения у детей младшего возраста и комбинированный препарат с фиксированными дозами, содержащий EFV + ABC + ЗТС, для применения у детей в возрасте 3–10 лет. Кроме того, наличие комбинированной лекарственной формы атазанавира/ритонавира (ATV/r) и дарунавира/ритонавира (DRV/r) в виде термостойчивых комбинированных препаратов с фиксированными дозами приобретает все более важное значение для обеспечения последовательности лечения и более широкого применения схем лечения второго и третьего ряда. Некоторые лекарственные формы, содержащие одобренные АРВ-препараты для детей, которым был официально отдан приоритет, приведены в таблице 6. В заключение необходимо отметить, что были рассмотрены дополнительные лекарственные формы, содержащие новые препараты, для которых в настоящее время нет показаний для применения у детей, также была особо отмечена будущая ведущая роль долутегравира и тенофовира алафенамида в оптимизированных дозах, как и последовательность и согласованность во всех возрастных группах.

Таблица 6. Упрощенные режимы дозирования срочно необходимых АРВ-препаратов для детей, рекомендованных Группой по оптимизации антиретровирусных препаратов для детей

| Препарат | Содержание действующего вещества лекарственной формы (мг) | Количество таблеток или вскрываемых капсул или пакетов в зависимости от массы тела | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---|--|-------|------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | | 3,0–5,9 кг | | 6,0–9,9 кг | | 10,0–13,9 кг | | 14,0–19,9 кг | | 20,0–24,9 кг | | 25,0–34,9 кг | |
| | | утро | вечер | утро | вечер | утро | вечер | утро | вечер | утро | вечер | утро | вечер |
| ABC + ЗТС + LPV/r | 30 мг/15 мг/40 мг/10 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | | |
| AZT + ЗТС + LPV/r | 30 мг/15 мг/40 мг/10 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | | |
| DRV/r | 120 мг/20 мг | – | – | – | – | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 |
| ATV/r ^a | 100 мг/33 мг | – | – | – | – | 1 | – | 2 | – | 2 | – | – | – |
| ABC + ЗТС + EFV | 150 мг/75 мг/150 мг | – | – | – | – | 1,5 | – | 2 | – | 2,5 | – | – | 3 |

^a С момента выхода предыдущей версии приложения были изменены дозировки ATV/r для массы тела 14,0–19,9 кг в связи с опасениями в отношении возможной недостаточности дозирования ATV.

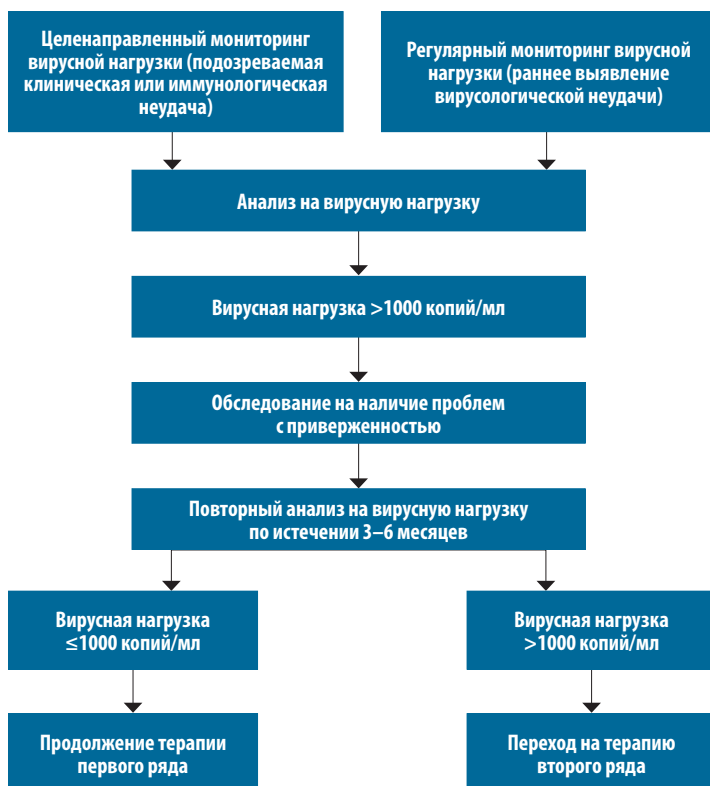
В ходе усилий, направленных на оптимизацию препаратов для детей и подростков, ВОЗ будет продолжать работу по упрощению руководств по вопросам назначения, отпуска и дозирования препаратов, а также будет сотрудничать с фармацевтической промышленностью (производителями оригинальных и генерических лекарственных средств) и другими партнерами для разработки более практических рекомендаций в отношении целого ряда лекарственных форм, необходимых для безопасного ускорения темпов расширения масштабов проведения АРТ среди детей.

¹ Отчет о заседании Группы по оптимизации антиретровирусных препаратов для детей 1 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf?ua=1.

² Отчет о заседании Группы по оптимизации антиретровирусных препаратов для детей 2 <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ 12

Стратегия тестирования на вирусную нагрузку



| | ABC | TDF | AZT | 3TC | ddI | FTC | d4T | ATV | LPV | DRV | RTV | EFV | ETR | NVP | RPV | DTG | RAL | ENG + COB |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| Пантопризол | | | | | | | | 104 | | | | | | | 105 | | | |
| Рабепразол | | | | | | | | 106 | | | | | | | 107 | | | |
| Мегаклопрамид | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Антагиды, содержащие алюминий, магний и калий | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Сердечно-сосудистые средства | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Амлодипин | | | | | | | | 108 | 109 | 110 | | | | | | | | 111 |
| Бетридил | | | | | | | | 112 | 113 | 114 | | 115 | | | | | | |
| Флекаинид | | | | | | | | 116 | 117 | 118 | | | | | | | | |
| Лидокаин | | | | | | | | | | 119 | | | | | | | | |
| Пропафенон | | | | | | | | 120 | | 121 | | | | | | | | |
| Хинидин | | | | | | | | 122 | | 123 | 124 | | | | | | | 125 |
| Дабигатран | | | | | | | | 126 | 127 | 128 | 129 | | | | | | | |
| Ривароксабан | | | | | | | | 130 | 131 | 132 | 133 | | | | | | | 134 |
| Симвастатин | | | | | | | | 135 | 136 | 137 | 138 | | | | | | | 139 |
| Ловастатин | | | | | | | | 140 | 141 | 142 | 143 | | | | | | | 144 |
| Лерканидипин | | | | | | | | 145 | 146 | 147 | 148 | | | | | | | 149 |
| Правастатин | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Амлодипин | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Бисопролол | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Эналаприл | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Гидралазин | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Гидрохлоротиазид | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Бендрофлуметиазид | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Метилдопа | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Антиспихотические препараты и нейролептики | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Флуфеназин | | | | | | | | 150 | 151 | 152 | 153 | | | | | | | 159 |
| Пимозид | | | | | | | | 154 | 155 | 156 | 157 | 158 | | | | | | |
| Противомигренозные препараты | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Эрготамин | | | | | | | | 160 | 161 | 162 | 163 | 164 | 165 | | | | | 166 |
| Дигидроэрготамин | | | | | | | | 167 | 168 | 169 | 170 | 171 | 172 | 173 | | | | 174 |

| | ABC | TDF | AZT | 3TC | ddl | FTC | d4T | ATV | LPV | DRV | RTV | EFV | ETR | NVP | RPV | DTG | RAL | ENG + COB |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| Фолиевая кислота | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Регинол (Витамин А) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Рибофлавин (Витамин В ₂) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Тиамин (Витамин В ₁) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Витамин Е | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Магний | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Железо | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Цинк | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Кальций | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Другие препараты | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Гидроксимочевина | | | | | 191 | | 192 | | | | | | | | | | | |
| Силденафил - лечение гипертонии легочной артерии | | | | | | | | 193 | 194 | 195 | 196 | | | | | | | |
| Силденафил - лечение эректильной дисфункции | | | | | 197 | | | | | | | | | | | | | |
| Аллопуринол | | | | | | | | 198 | 199 | 200 | 201 | | | | | | | 202 |
| Альфузозин | | | | | | | | | | | | | | | 203 | | | |
| Дексаметазон | | | | | | | | | | | 204 | | | | | | | |
| Пирроксам | | | | | | | | 205 | 206 | 207 | 208 | 209 | 210 | 211 | 212 | 213 | | 214 |
| Зверобой продырявленный | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Орлистат | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Легенда к рисунку

- Нет клинически значимого взаимодействия или взаимодействия, по всей вероятности, не связано с известным метаболизмом препарата
- Возможное взаимодействие, которое требует более тщательного наблюдения, изменения дозировки препарата или интервалов приема.
- Взаимодействие с большой вероятностью существует: не применять, или применять с осторожностью (# обозначает перекрестную ссылку на объяснение взаимодействия)
- Отсутствие четкие данные, фактические или теоретические, указывающие на существование взаимодействия.

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|---|
| 1 | Высокое | Противопоказано по причине снижения концентрации атазанавира. У 16 пациентов одновременный прием рифампицина (600 мг один раз в сутки) и комбинации атазанавир + ритонавир (300 + 100 мг один раз в сутки) снизили максимальную концентрацию атазанавира в сыворотке крови (C _{max}), площадь под кривой (AUC) и минимальную концентрацию в сыворотке крови (C _{min}) на 53%, 72% и 98% соответственно. Одновременный прием атазанавира два раза в сутки и рифампицина снижает эффективность действия атазанавира, а также очень часто вызывает нежелательные реакции со стороны печени |
| 2 | Высокое | Не рекомендуется совместное применение лопинавира с рифампицином, так как при этом происходит резкое снижение концентраций лопинавира, которое, в свою очередь, может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Адекватный уровень воздействия лопинавира/ритонавира может быть достигнут путем приема более высоких доз Калетры® (400/400 мг два раза в сутки), однако это сопровождается повышением риска токсических проявлений со стороны печени и желудочно-кишечного тракта. Следовательно, следует избегать одновременного приема этих препаратов, если только это не вызвано острой необходимостью. |
| 3 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может значительно снизить концентрации дарунавира. |
| 4 | Низкое | Рифампицин является мощным индуктором ферментов CYP450. Этавирин не следует применять вместе с рифампицином, так как их одновременный прием может значительно снизить концентрации этавирина в плазме крови и терапевтический эффект этавирина. |
| 5 | Высокое | Совместное применение противопоказано из-за снижения концентраций невирапина. Совместное применение невирапина (200 мг два раза в сутки) и рифампицина (600 мг один раз в сутки) увеличивает AUC рифампицина (на 11%) и не оказывает влияния на C _{max} . По сравнению с ретроспективным контролем наблюдалось клинически значимое уменьшение AUC (58%), C _{max} (50%) и C _{min} (68%) невирапина. Рассмотреть возможность замены на рифабутин. Предварительные данные свидетельствуют о том, что адекватные концентрации невирапина могут быть достигнуты у людей с низкой массой тела. Повышение дозы не следует использовать в начале лечения невирапином, поэтому может быть необходимо увеличить дозу. |
| 6 | Высокое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирина в плазме может значительно снизиться. Совместное применение рилпивирина (150 мг один раз в сутки) и рифампицина (600 мг один раз в сутки) снижает показатели рилпивирина C _{max} , AUC и C _{min} на 69%, 80% и 89% соответственно. Не отмечалось значительного влияния как на C _{max} и AUC рифампицина, так и на C _{max} 25-дезацетилрифампицина, однако AUC метаболита уменьшалась на 9%. Примечание: это исследование лекарственных взаимодействий было проведено с использованием более высокой дозы, чем лицензированная доза для рилпивирина, чтобы оценить максимальное воздействие на совместно применяемый препарат. Рекомендация применима к лицензированной дозе рилпивирина 25 мг один раз в сутки. |
| 7 | Умеренное | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирина в плазме может значительно снизиться. Совместное применение рилпивирина (150 мг один раз в сутки) и рифабутина (300 мг один раз в сутки) снижает показатели рилпивирина C _{max} , AUC и C _{min} на 35%, 46% и 49% соответственно. Примечание: это исследование лекарственных взаимодействий было проведено с использованием более высокой дозы, чем лицензированная доза для рилпивирина, чтобы оценить максимальное воздействие на совместно применяемый препарат. Рекомендация применима к лицензированной дозе рилпивирина 25 мг один раз в сутки. |
| 8 | Низкое | Рифапентин является мощным индуктором ферментов CYP450. Этавирин не следует применять вместе с рифапентином, так как их одновременный прием может значительно снизить концентрации этавирина в плазме крови и терапевтический эффект этавирина. |
| 9 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирина в плазме может значительно снизиться. |
| 10 | Умеренное | Одновременный прием рибавирина и зидовудина не рекомендуется. У людей с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС, получавших рибавирин и зидовудин, наблюдалась обострение анемии. Случаи декомпенсации функции печени (некоторые с летальным исходом) отмечались у людей с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС, получавших комбинированную антитретровирусную терапию и интерферон-альфа с рибавирином или без него. Прекратить прием зидовудина, при наличии медицинских показаний, и рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения приема интерферона альфа и рибавирина, или того и другого. |
| 11 | Умеренное | Возможное взаимодействие, которое способно повысить уровни внутриклеточного трифосфата диданозина, что может вызвать или ухудшить клиническую токсичность. Повышенный риск развития митохондриальной токсичности. Совместное применение не рекомендуется. |
| 12 | Низкое | Не следует одновременно применять тенофовир и адефовира дипивоксил. Фармакокинетика адефовира оценивалась у 22 человек после приема однократных доз только адефовира или совместно с многократными дозами тенофовира. Экспозиция адефовира отвечала определению фармакокинетической эквивалентности (90%-ный доверительный интервал соотношения геометрических средних составил от 80% до 125%) при совместном приеме с тенофовиром или без него. Стандартное отклонение C _{max} и AUC составляло 7% или меньше. |
| 13 | Отсутствует | Люди, получающие пегинтерферон и рибавирин одновременно с зидовудином, подвергаются повышенному риску развития анемии, поэтому совместное применение этой комбинации с зидовудином не рекомендуется. |
| 14 | Высокое | Исследование, посвященное изучению фармакокинетики амодиакхина после одновременного приема эфавиренза (600 мг один раз в сутки) и комбинации амодиакхин + артезулат (600 + 250 мг один раз в сутки) среди людей, живущих с ВИЧ, было прекращено после того, как у первых двух субъектов было отмечено бессимптомное, но значительное повышение уровней печеночных трансаминаз. Добавление эфавиренза увеличило AUC амодиакхина на 114% (1-й субъект) и 302% (2-й субъект). Показатели AUC для эфавиренза совпадали со статистическими данными или превышали их. |
| 15 | Низкое | Галофантрин активно метаболизируется CYP3A4. Ингибирование метаболизма галофантрин может удлинять интервал QT. Учитывая узкий терапевтический диапазон этого препарата, его комбинации с ингибиторами протеазы противопоказаны. |

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|--|
| 16 | Низкое | Галофантрин активно метаболизируется СYP3A4. Ингибирование метаболизма галофантрина может удлинять интервал QT. Учитывая узкий терапевтический диапазон этого препарата, его комбинации с ингибиторами протеазы противопоказаны. |
| 17 | Низкое | Галофантрин активно метаболизируется СYP3A4. Ингибирование метаболизма галофантрина может удлинять интервал QT. Учитывая узкий терапевтический диапазон этого препарата, его комбинации с ингибиторами протеазы противопоказаны. |
| 18 | Низкое | Галофантрин активно метаболизируется СYP3A4. Ингибирование метаболизма галофантрина может удлинять интервал QT. Учитывая узкий терапевтический диапазон этого препарата, его комбинации с ингибиторами протеазы противопоказаны. |
| 19 | Высокое | Примечание: в инструкции по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки указано, что неврирапин и итраконазол не должны применяться совместно, но европейская краткая характеристика препарата предлагает увеличить дозу итраконазола. Данная таблица отражает более осторожный вариант. Совместное применение неврирапина (200 мг один раз в сутки в течение 7 дней) и итраконазола (200 мг один раз в сутки в течение 7 дней) изучалось у 12 людей, живущих с ВИЧ. Средние значения AUC и C _{max} итраконазола были значительно понижены: на 61% и 38% соответственно. Фармакокинетика неврирапина значительно не изменилась. Может быть необходима корректировка дозы итраконазола в связи с возможным снижением клинического эффекта. |
| 20 | Высокое | Неврирапин и кетоконазол не должны применяться одновременно, так как снижение концентраций кетоконазола может уменьшить его эффективность. Совместное применение неврирапина (200 мг два раза в сутки) и кетоконазола (400 мг один раз в сутки) понижало значения AUC (72%) и C _{max} (44%) кетоконазола, а его значение C _{min} в данном анализе было ниже предела определения. Воздействие на фармакокинетику неврирапина было незначительным (снижении экспозиции на 15-28% в сравнении с контрольными данными). |
| 21 | Умеренное | Применение одновременно с ритонавиром в полных дозах противопоказано из-за снижения концентраций вориконазола и возможного отсутствия эффекта лечения. Следует избегать одновременного применения с ритонавиром в низких дозах, если только оценка риска и пользы для пациента, принимающего препарат, не оправдывает использование вориконазола. Совместное применение ритонавира (400 мг два раза в день) и вориконазола (200 мг два раза в день) не оказывало влияния на значения AUC или C _{max} ритонавира, но снижало значения AUC (82%) и C _{max} (66%) вориконазола. Совместное применение вориконазола (200 мг два раза в сутки) и ритонавира (100 мг два раза в сутки) снижало значения AUC и C _{min} вориконазола на 39% и 24% соответственно. |
| 22 | Низкое | Атазанавир/ритонавир не следует применять в комбинации с субстратами СYP3A4, которые имеют узкое терапевтическое окно, такими как астемизол. |
| 23 | Низкое | Совместное применение астемизола и Калетры® противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 24 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом могут повыситься концентрации астемизола, что может привести к развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 25 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может привести к повышению концентраций астемизола и риску развития сердечной аритмии. |
| 26 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм астемизола, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 27 | Очень низкое | Этавирин и астемизол не следует применять одновременно, так как при этом могут повыситься концентрации астемизола, что способствует развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 28 | Очень низкое | Невапирин и астемизол не следует применять одновременно, так как при этом могут повыситься концентрации астемизола (из-за конкуренции за СYP3A4), что способствует развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 29 | Низкое | Атазанавир/ритонавир не следует применять в комбинации с субстратами СYP3A4, которые имеют узкое терапевтическое окно, такими как терфенадин. |
| 30 | Низкое | Совместное применение лопинавира и терфенадина противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 31 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом могут повыситься концентрации терфенадина, что может привести к развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 32 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может привести к повышению концентраций терфенадина и риску развития сердечной аритмии. |
| 33 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм терфенадина, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций. |
| 34 | Очень низкое | Этавирин и терфенадин не следует применять одновременно, так как это может ингибировать метаболизм терфенадина из-за конкуренции за СYP3A4 и способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций. |
| 35 | Очень низкое | Невапирин и терфенадин не следует применять одновременно, так как это может ингибировать метаболизм терфенадина из-за конкуренции за СYP3A4 и способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций. |

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|--|
| 36 | Низкое | Совместное применение снижает значения АУС этавирина на 41% и Стмах на 18%. Совместное применение противопоказано, так как при этом значительно снижаются концентрации этавирина. Комбинирование двух ННИОТ не продемонстрировало какого-либо благоприятного эффекта. Было показано, что при переходе пациента с эфавиренза на этавирин индуцирующий эффект эфавиренза сохраняется до 14 дней после прекращения приема препарата, что приводит к снижению значений АУС, Стмах и Стip этавирина (на 32%, 22% и 42%, если препарат принимался один раз в сутки, и на 26%, 19% и 34%, если препарат принимался дважды в сутки) Снижение значений для этавирина было сравнимо с таковым, определенным в присутствии дарунавир/ритонавира и расценено, как не имеющее клинической значимости. |
| 37 | Низкое | Совместное применение снижает значения АУС этавирина на 41% и Стмах на 18%. Совместное применение противопоказано, так как при этом значительно снижаются концентрации этавирина. Комбинирование двух ННИОТ не продемонстрировало какого-либо благоприятного эффекта. Было показано, что при переходе пациента с эфавиренза на этавирин индуцирующий эффект эфавиренза сохраняется до 14 дней после прекращения приема препарата, что приводит к снижению значений АУС, Стмах и Стip этавирина (на 32%, 22% и 42%, если препарат принимался один раз в сутки, и на 26%, 19% и 34%, если препарат принимался дважды в сутки) Снижение значений для этавирина было сравнимо с таковым, определенным в присутствии дарунавир/ритонавира и расценено, как не имеющее клинической значимости. |
| 38 | Умеренное | Совместное применение снижает значения АУС этавирина на 55% и Стмах на 36%. Совместное применение противопоказано, так как при этом значительно снижаются концентрации этавирина. Комбинирование двух ННИОТ не продемонстрировало какого-либо благоприятного эффекта. |
| 39 | Умеренное | Совместное применение невирапина и атазанавира/ритонавира не рекомендуется, так как при этом повышается воздействие невирапина и снижается значение Стip атазанавира. Снижение значения Стip атазанавира может отрицательно влиять на его эффективность. |
| 40 | Умеренное | Совместное применение снижает значения АУС этавирина на 55% и Стмах на 36%. Совместное применение противопоказано, так как при этом значительно снижаются концентрации этавирина. Комбинирование двух ННИОТ не продемонстрировало какого-либо благоприятного эффекта. |
| 41 | Умеренное | Значимых фармакокинетических взаимодействий не отмечалось. Однако совместное применение не рекомендуется, поскольку повышается риск развития периферической нейропатии, панкреатита и лактоацидоза. |
| 42 | Низкое | Потенциальная метаболическая конкуренция с другими аналогами цитидина. Совместное применение не рекомендуется. |
| 43 | Умеренное | Совместное применение не рекомендуется из-за потенциальной метаболической конкуренции с другими аналогами тимидина. |
| 44 | Низкое | Потенциальная метаболическая конкуренция с другими аналогами цитидина. Совместное применение не рекомендуется. |
| 45 | Умеренное | Совместное применение не рекомендуется из-за потенциальной метаболической конкуренции с другими аналогами тимидина. |
| 46 | Умеренное | Значимых фармакокинетических взаимодействий не отмечалось. Однако совместное применение не рекомендуется, поскольку повышается риск развития периферической нейропатии, панкреатита и лактоацидоза. |
| 47 | Низкое | В инструкции по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки указано, что совместное применение противопоказано, однако в европейской краткой характеристике препарата сказано, что они могут применяться одновременно без коррекции дозы. Совместное применение с атазанавиром/ритонавиром снижает значения Стip атазанавира на ~40% и повышает значения АУС этавирина. Этанавир следует применять с осторожностью в комбинации с атазанавиром или атазанавиром/ ритонавиром. |
| 48 | Умеренное | Совместное применение невирапина и атазанавира/ритонавира не рекомендуется, так как при этом повышается воздействие невирапина и снижается значение Стip атазанавира. Снижение значения Стip атазанавира может отрицательно влиять на его эффективность. |
| 49 | Низкое | Совместное применение дарунавир (1200 мг два раза в сутки вместе с ритонавиром 100 мг или без него) не оказывала значимого влияния на фармакокинетику лопинавира, однако снижало значения АУС дарунавир на ~40% (относительно данных, полученных при использовании только дарунавир/ритонавира в дозах 600/100 мг). Из-за снижения экспозиции дарунавир соответствующие дозы для этой комбинации не установлены; совместное применение лопинавира/ ритонавира с дарунавиром не рекомендуется. |
| 50 | Низкое | Совместное применение дарунавир (1200 мг два раза в сутки вместе с ритонавиром 100 мг или без него) не оказывала значимого влияния на фармакокинетику лопинавира, однако снижало значения АУС дарунавир на ~40% (относительно данных, полученных при использовании только дарунавир/ритонавира в дозах 600/100 мг). Из-за снижения экспозиции дарунавир соответствующие дозы для этой комбинации не установлены; совместное применение лопинавира/ ритонавира с дарунавиром не рекомендуется. |
| 51 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм мидазолама, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. |

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|---|
| 52 | Низкое | Совместное применение перорального мидазолама и атазанавира противопоказано в связи с возможным развитием серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. Совместное введение парентерального мидазолама следует осуществлять с осторожностью в условиях, которые обеспечивают тщательное клиническое наблюдение и оказание соответствующей медицинской помощи в случае угнетения дыхания и/или пролонгированной седации. Следует рассмотреть возможность снижения дозы мидазолама, особенно если вводится больше одной дозы мидазолама. |
| 53 | Высокое | Калетра® не должна применяться совместно с пероральным мидазоламом, поскольку это вызывает повышение концентраций мидазолама в плазме крови и, следовательно, повышает риск развития сильной седации и угнетения дыхания. |
| 54 | Низкое | Совместное применение с пероральным мидазоламом противопоказано, так как это может вызвать повышение концентраций мидазолама, что способствует развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. Однако в европейской краткой характеристике препарата не содержится противопоказаний к совместному применению с парентеральным мидазоламом. Совместное введение парентерального мидазолама следует осуществлять с осторожностью в условиях, которые обеспечивают тщательное клиническое наблюдение и оказание соответствующей медицинской помощи в случае угнетения дыхания и/или пролонгированной седации. Следует рассмотреть возможность снижения дозы мидазолама, особенно если вводится больше одной дозы мидазолама. |
| 55 | Низкое | Совместное применение с пероральным мидазоламом противопоказано, так как это может вызвать повышение концентраций мидазолама, что способствует развитию сильной седации или угнетения дыхания. Введение парентерального мидазолама рекомендуется осуществлять с осторожностью в условиях, которые обеспечивают тщательное клиническое наблюдение и оказание соответствующей медицинской помощи в случае угнетения дыхания и/или пролонгированной седации. Следует рассмотреть возможность коррекции дозы мидазолама, особенно если вводится больше одной дозы мидазолама. |
| 56 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм мидазолама, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. |
| 57 | Низкое | Совместное применение триазолама и атазанавира противопоказано в связи с возможным развитием серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. |
| 58 | Низкое | Совместное применение триазолама и лопинавира противопоказано в связи с возможным развитием серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. |
| 59 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может вызвать повышение концентраций триазолама, что способствует развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. |
| 60 | Высокое | Совместное применение противопоказано, так как при этом значения AUC триазолама увеличатся более чем в 20 раз, а значения C _{min} увеличатся на 87%. В результате возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. |
| 61 | Очень низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм триазолама, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как пролонгированная или повышенная седация или угнетение дыхания. |
| 62 | Высокое | Омепразол снижает значения AUC атазанавира на 75%. В инструкции по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки указано, что совместное применение противопоказано у получавших лечение пациентов, а европейская краткая характеристика препарата не рекомендует совместное применение у всех пациентов. Если совместное введение оценивается как неизбежное, рекомендуется тщательный клинический мониторинг; доза омепразола не должна превышать 20 мг, и ее следует принимать примерно за 12 часов до приема атазанавира/ритонавира. Европейская краткая характеристика препарата рекомендует увеличить дозу атазанавира до 400 мг, в комбинации со 100 мг ритонавира. |
| 63 | Умеренное | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. При совместном применении рилпивирин (150 мг один раз в сутки) и омепразола (20 мг один раз в сутки), экспозиция рилпивирин снижалась на ~40%, экспозиция омепразола снижалась на ~14%. Примечание: это исследование лекарственных взаимодействий было проведено с использованием более высокой дозы, чем лицензированная доза для рилпивирин, чтобы оценить максимальное воздействие на совместно применяемый препарат. Рекомендация применима к лицензированной дозе рилпивирин 25 мг один раз в сутки. |
| 64 | Низкое | Совместное применение цизаприда и атазанавира противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 65 | Низкое | Совместное применение цизаприда и Калетры® противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 66 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом могут повыситься концентрации цизаприда, что может привести к развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 67 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации цизаприда, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|---|
| 68 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм цизаприда, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 69 | Низкое | По эзомепразолу нет данных; лансопризол понижал значение AUC атазанавира на 94%, а омепразол - на 75%. В инструкции по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки указано, что совместное применение с ингибиторами протонной помпы противопоказано у получавших лечение пациентов, а европейская краткая характеристика препарата не рекомендует совместное применение у всех пациентов. Если совместное применение оценивается как неизбежное, рекомендуется тщательный клинический мониторинг; дозы ингибиторов протонной помпы, сравнимые с 20 мг омепразола, не должны превышать, и их следует принимать примерно за 12 часов до приема атазанавира/ритонавира. Европейская краткая характеристика препарата рекомендует увеличить дозу атазанавира до 400 мг, в комбинации со 100 мг ритонавира. |
| 70 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 71 | Умеренное | Лансопризол снижал значения AUC атазанавира (только) на 94%, а омепразол снижал значения AUC атазанавира в комбинации с ритонавиром на 75%. В инструкции по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки указано, что совместное применение с ингибиторами протонной помпы противопоказано у получавших лечение пациентов, а европейская краткая характеристика препарата не рекомендует совместное применение у всех пациентов. Если совместное применение оценивается как неизбежное, рекомендуется тщательный клинический мониторинг; дозы ингибиторов протонной помпы, сравнимые с 20 мг омепразола, не должны превышать, и их следует принимать примерно за 12 часов до приема атазанавира/ритонавира. Европейская краткая характеристика препарата рекомендует увеличить дозу атазанавира до 400 мг, в комбинации со 100 мг ритонавира. |
| 72 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 73 | Низкое | По пантопризолу нет данных; лансопризол понижал значение AUC атазанавира на 94%, а омепразол - на 65-75%. В инструкции по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки указано, что совместное применение с ингибиторами протонной помпы противопоказано у получавших лечение пациентов, а европейская краткая характеристика препарата не рекомендует совместное применение у всех пациентов. Если совместное применение оценивается как неизбежное, рекомендуется тщательный клинический мониторинг; дозы ингибиторов протонной помпы, сравнимые с 20 мг омепразола, не должны превышать, и их следует принимать примерно за 12 часов до приема атазанавира/ритонавира. Европейская краткая характеристика препарата рекомендует увеличить дозу атазанавира до 400 мг, в комбинации со 100 мг ритонавира. |
| 74 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 75 | Низкое | В инструкции по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки указано, что совместное применение с ингибиторами протонной помпы противопоказано у получавших лечение пациентов, а европейская краткая характеристика препарата не рекомендует совместное применение у всех пациентов. Если совместное применение оценивается как неизбежное, рекомендуется тщательный клинический мониторинг; дозы ингибиторов протонной помпы, сравнимые с 20 мг омепразола, не должны превышать, и их следует принимать примерно за 12 часов до приема атазанавира/ритонавира. Европейская краткая характеристика препарата рекомендует увеличить дозу атазанавира до 400 мг, в комбинации со 100 мг ритонавира. |
| 76 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 77 | Низкое | Возможно повышение концентраций амиодарона. В европейской краткой характеристике препарата сообщается, что совместно применение противопоказано. Инструкция по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки рекомендует применять с осторожностью и проводить мониторинг концентрации (если возможно). |
| 78 | Низкое | Совместное применение может повышать концентрации амиодарона. В европейской краткой характеристике препарата сообщается, что совместное применение противопоказано. Инструкция по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки рекомендует применять с осторожностью и проводить мониторинг концентрации амиодарона. |
| 79 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации амиодарона, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 80 | Низкое | Совместное применение с атазанавиром не изучалось, однако оно может повышать концентрации бепридила и способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений. Рекомендуется применять с осторожностью и проводить мониторинг концентрации. В европейской краткой характеристике препарата сообщается, что совместное применение с атазанавиром/ритонавиром противопоказано. |
| 81 | Низкое | Совместное применение может повышать концентрации бепридила. В европейской краткой характеристике препарата сообщается, что совместное применение противопоказано. Инструкция по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки рекомендует применять с осторожностью и проводить мониторинг концентрации бепридила. |
| 82 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации бепридила, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 83 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм бепридила, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|--|
| 84 | | Не установлено. |
| 85 | | Не установлено. |
| 86 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации флекаинида, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 87 | Низкое | Совместное применение может повышать концентрации лидокаина. В европейской краткой характеристике препарата сообщается, что совместное применение противопоказано. Инструкция по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки рекомендует применять с осторожностью и проводить мониторинг концентрации лидокаина. |
| 88 | | Не установлено. |
| 89 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации пропафенона, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 90 | Низкое | Совместное применение с атазанавиром не изучалось, однако оно может повышать концентрации хинидина и способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений. Рекомендуется применять с осторожностью и проводить мониторинг концентрации. В европейской краткой характеристике препарата сообщается, что совместное применение с атазанавиром/ритонавиром противопоказано. |
| 91 | Низкое | Совместное применение может повышать концентрации хинидина. В европейской краткой характеристике препарата сообщается, что совместное применение противопоказано. Инструкция по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки рекомендует применять с осторожностью и проводить мониторинг концентрации хинидина. |
| 92 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации хинидина, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 93 | Очень низкое | Совместное применение с ингибиторами протеазы не изучено и поэтому не рекомендуется. |
| 94 | Очень низкое | Совместное применение с ингибиторами протеазы не изучено и поэтому не рекомендуется. |
| 95 | Очень низкое | Совместное применение с ингибиторами протеазы не изучено и поэтому не рекомендуется. |
| 96 | Очень низкое | Совместное применение с ингибиторами протеазы не изучено и поэтому не рекомендуется. |
| 97 | Очень низкое | Не рекомендуется совместное применение ривароксабана с ИП, используемыми для лечения ВИЧ. Эти активные вещества являются сильными ингибиторами как СYP3A4, так и P-3T и, следовательно, способны повышать концентрации ривароксабана в плазме до клинически значимой степени, что может привести к повышенному риску кровотечений. |
| 98 | Очень низкое | Не рекомендуется совместное применение ривароксабана с ИП, используемыми для лечения ВИЧ. Эти активные вещества являются сильными ингибиторами как СYP3A4, так и P-3T и, следовательно, способны повышать концентрации ривароксабана в плазме до клинически значимой степени, что может привести к повышенному риску кровотечений. |
| 99 | Очень низкое | Не рекомендуется совместное применение ривароксабана с ИП, используемыми для лечения ВИЧ. Эти активные вещества являются сильными ингибиторами как СYP3A4, так и P-3T и, следовательно, способны повышать концентрации ривароксабана в плазме до клинически значимой степени, что может привести к повышенному риску кровотечений. |
| 100 | Очень низкое | Не рекомендуется совместное применение ривароксабана с ИП, используемыми для лечения ВИЧ. Эти активные вещества являются сильными ингибиторами как СYP3A4, так и P-3T и, следовательно, способны повышать концентрации ривароксабана в плазме до клинически значимой степени, что может привести к повышенному риску кровотечений. |
| 101 | Низкое | Не следует совместно применять атазанавир и симвастатин в связи с возможным развитием серьезных реакций, таких как миопатия, включая рабдомиолиз. |
| 102 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом ожидается значительное повышение концентраций симвастатина, что может вызвать развитие миопатии, включая рабдомиолиз. |
| 103 | Низкое | Совместное применение симвастатина и Калетры® противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных реакций, таких как риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. |
| 104 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом ожидается значительное повышение концентраций симвастатина, что может вызвать возможность серьезных реакций, таких как миопатия, включая рабдомиолиз. |
| 105 | Низкое | Не следует совместно применять атазанавир и ловастатин в связи с возможным развитием серьезных реакций, таких как миопатия, включая рабдомиолиз. |
| 106 | Низкое | Совместное применение ловастатина и Калетры® противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных реакций, таких как риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. |
| 107 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом ожидается значительное повышение концентраций ловастатина, что может вызвать развитие миопатии, включая рабдомиолиз. |
| 108 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом ожидается значительное повышение концентраций ловастатина, что может увеличить возможность серьезных реакций, таких как миопатия, включая рабдомиолиз. |
| 109 | Низкое | Противопоказано совместное применение с ИП, усиленными ритонавиром. Сильные ингибиторы СYP3A4 (такие как ритонавир) могут повышать концентрации лерканидипина. |

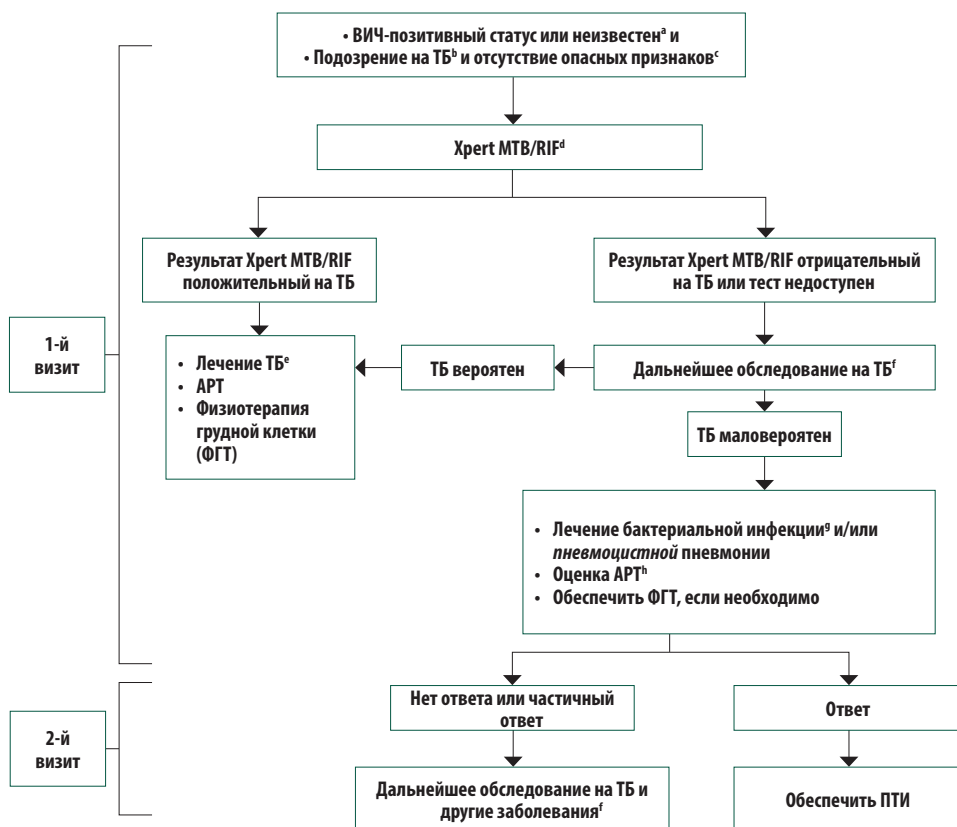
| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|--|
| 110 | Низкое | Противопоказано совместное применение с ИП, усиленными ритонавиром. Сильные ингибиторы СYP3A4 (такие как ритонавир) могут повышать концентрации лерканидипина. |
| 111 | Низкое | Противопоказано совместное применение с ИП, усиленными ритонавиром. Сильные ингибиторы СYP3A4 (такие как ритонавир) могут повышать концентрации лерканидипина. |
| 112 | Низкое | Противопоказано совместное применение с ритонавиром. Сильные ингибиторы СYP3A4 (такие как ритонавир) могут повышать концентрации лерканидипина. |
| 113 | Низкое | Эти взаимодействия не изучались. Совместное использование других лекарственных средств, которые также удлиняют интервал QT, с большой вероятностью может усилить воздействие флуфеназина на интервал QT. Поэтому совместное применение этих препаратов с флуфеназином противопоказано. Редкие сообщения о случаях атриовентрикулярной блокады второй или третьей степени были зарегистрированы у людей, получающих ритонавир и имеющих структурное заболевание сердца и существовавшие ранее нарушения проводящей системы, или людей, получающих лекарственные препараты с известной способностью удлинять интервал PR. У таких людей ритонавир следует применять с осторожностью. Особую осторожность следует проявлять при назначении атазанавира одновременно с лекарственными средствами, которые могут удлинять интервал QT. Атазанавир, усиленный ритонавиром, может повышать уровни флуфеназина посредством ингибирования метаболизма СYP2D6, что повышает вероятность возникновения нежелательных явлений. |
| 114 | Низкое | Эти взаимодействия не изучались. Совместное использование других лекарственных средств, которые также удлиняют интервал QT, с большой вероятностью может усилить воздействие флуфеназина на интервал QT. Поэтому совместное применение этих препаратов с флуфеназином противопоказано. Редкие сообщения о случаях атриовентрикулярной блокады второй или третьей степени были зарегистрированы у людей, получающих ритонавир и имеющих структурное заболевание сердца и существовавшие ранее нарушения проводящей системы, или людей, получающих лекарственные препараты с известной способностью удлинять интервал PR. У таких людей ритонавир следует применять с осторожностью. Особую осторожность следует проявлять при одновременном назначении лопинавира/ритонавира и лекарственных средств с известной способностью усиливать удлинение интервала QT. Лопинавир, усиленный ритонавиром, может способствовать повышению уровней флуфеназина посредством ингибирования метаболизма СYP2D6, что увеличивает вероятность возникновения нежелательных явлений. |
| 115 | Низкое | Эти взаимодействия не изучались. Совместное использование других лекарственных средств, которые также удлиняют интервал QT, с большой вероятностью может усилить воздействие флуфеназина на интервал QT. Поэтому совместное применение этих препаратов с флуфеназином противопоказано. Редкие сообщения о случаях атриовентрикулярной блокады второй или третьей степени были зарегистрированы у людей, получающих ритонавир и имеющих структурное заболевание сердца и существовавшие ранее нарушения проводящей системы, или людей, получающих лекарственные препараты с известной способностью удлинять интервал PR. У таких людей ритонавир следует применять с осторожностью. При лечении дарунавиром отмечались редкие случаи побочных эффектов со стороны сердца, включая острое удлинение интервала QTc на электрокардиограмме. Дарунавир, усиленный ритонавиром, может способствовать повышению уровней флуфеназина посредством ингибирования метаболизма СYP2D6, что увеличивает вероятность возникновения нежелательных явлений. |
| 116 | Низкое | Эти взаимодействия не изучались. Совместное использование других лекарственных средств, которые также удлиняют интервал QT, с большой вероятностью может усилить воздействие флуфеназина на интервал QT. Поэтому совместное применение этих препаратов с флуфеназином противопоказано. Редкие сообщения о случаях атриовентрикулярной блокады второй или третьей степени были зарегистрированы у людей, получающих ритонавир и имеющих структурное заболевание сердца и существовавшие ранее нарушения проводящей системы, или людей, получающих лекарственные препараты с известной способностью удлинять интервал PR. У таких людей ритонавир следует применять с осторожностью. Ритонавир может способствовать повышению уровней флуфеназина посредством ингибирования метаболизма СYP2D6, что увеличивает вероятность возникновения нежелательных явлений. |
| 117 | Низкое | Совместное применение пимозида и атазанавира противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 118 | Низкое | Совместное применение пимозида и Калетры® противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как серьезные нарушения со стороны крови и органов кроветворения или сердечная аритмия. |
| 119 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом могут повыситься концентрации пимозида, что может привести к развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 120 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большей вероятностью повысятся концентрации пимозида, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 121 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм пимозида, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как сердечная аритмия. |
| 122 | Низкое | Совместное применение эрготамина и атазанавира противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни явлений, таких как острая эрготоксичность. |
| 123 | Низкое | Совместное применение эрготамина и Калетры® противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |
| 124 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом могут повыситься концентрации эрготамина, что может привести к развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|--|
| 125 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации эрготамина, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |
| 126 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм эрготамина, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |
| 127 | | Не установлено. |
| 128 | Низкое | Совместное применение дигидроэрготамина и атазанавира противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни явлений, таких как острая эрготоксичность. |
| 129 | Низкое | Совместное применение дигидроэрготамина и Калетры® противопоказано в связи с вероятностью возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |
| 130 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом могут повыситься концентрации дигидроэрготамина, что может привести к развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |
| 131 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как при этом с большой вероятностью повысятся концентрации дигидроэрготамина, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |
| 132 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как это может ингибировать метаболизм дигидроэрготамина, что может способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая эрготоксичность. |
| 133 | Очень низкое | Этавирин и дигидроэрготамин не следует применять одновременно, так как это может ингибировать метаболизм дигидроэрготамина из-за конкуренции за CYP3A4 и способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций. |
| 134 | Очень низкое | Невапирин и дигидроэрготамин не следует применять одновременно, так как это может ингибировать метаболизм дигидроэрготамина из-за конкуренции за CYP3A4 и способствовать развитию серьезных и/или угрожающих жизни реакций. |
| 135 | Низкое | Этавирин не следует применять в комбинации с карбамазепином, так как при этом ожидается понижение концентраций этавирина в плазме крови. |
| 136 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 137 | Низкое | Европейская краткая характеристика препарата сообщает, что совместное применение противопоказано, так как при этом могут значительно понизиться концентрации дарунавира. Однако инструкция по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки не предсказывает никаких изменений в концентрациях дарунавира, но уменьшает концентрации фенобарбитала и советует осуществлять их мониторинг. |
| 138 | Низкое | Этавирин не следует применять в комбинации с фенобарбиталом, так как при этом ожидается понижение концентраций этавирина в плазме крови. |
| 139 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 140 | Низкое | Европейская краткая характеристика препарата сообщает, что совместное применение противопоказано, так как при этом могут значительно понизиться концентрации дарунавира. Однако инструкция по медицинскому применению препарата для Соединенных Штатов Америки не предсказывает никаких изменений в концентрациях дарунавира, но уменьшает концентрации фенитоина и советует осуществлять их мониторинг. |
| 141 | Низкое | Этавирин не следует применять в комбинации с фенитоином, так как при этом ожидается понижение концентраций этавирина в плазме крови. |
| 142 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 143 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирин в плазме может значительно снизиться. |
| 144 | Умеренное | Совместное применение не рекомендуется в связи с повышением риска развития гепатотоксичности, периферической нейропатии и панкреатита. |
| 145 | Умеренное | Совместное применение не рекомендуется в связи с повышением риска развития гепатотоксичности, периферической нейропатии и панкреатита. |
| 146 | Низкое | Противопоказано одновременное назначение силденафила (Ревацио®), применяющегося для лечения гипертензии легочной артерии, и атазанавира (в комбинации с ритонавиром или без него), так как безопасная и эффективная доза не установлена. |
| 147 | Низкое | Противопоказано одновременное назначение силденафила (Ревацио®), применяющегося для лечения гипертензии легочной артерии, так как безопасная и эффективная доза не установлена. Существует повышенный риск возникновения нежелательных явлений, связанных с применением силденафила, включая нарушения зрения, гипотензию, пролонгированную эрекцию и обморок. |
| 148 | Низкое | Противопоказано одновременное назначение силденафила (Ревацио®), применяющегося для лечения гипертензии легочной артерии, с дарунавиром/ритонавиром, так как безопасная и эффективная доза не установлена. |
| 149 | Низкое | Противопоказано одновременное назначение силденафила (Ревацио®), применяющегося для лечения гипертензии легочной артерии, так как безопасная и эффективная доза не установлена. |
| 150 | Умеренное | Совместное применение противопоказано в связи с повышением экспозиции диданозина. Если одновременного применения нельзя избежать, может потребоваться снижение дозы диданозина и тщательное наблюдение за пациентами. |

| Номер | Качество доказательств | Объяснение |
|-------|------------------------|--|
| 151 | Низкое | Совместное применение противопоказано в связи с возможным повышением концентраций альфузозина, что может вызвать развитие гипотензии. |
| 152 | Низкое | Совместное применение противопоказано в связи с возможным повышением концентраций альфузозина, что может вызвать развитие тяжелой гипотензии. |
| 153 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как дарунавир/ритонавир может повышать концентрации альфузозина, что может вызвать развитие тяжелой гипотензии. |
| 154 | Низкое | Совместное применение противопоказано в связи с возможным повышением концентраций альфузозина и развитием тяжелой гипотензии. |
| 155 | Низкое | Совместное применение с системным дексаметазоном противопоказано (за исключением однократной дозы), так как при этом могут значительно снижаться концентрации рилпивирена в плазме крови. |
| 156 | Низкое | Совместное применение противопоказано в связи с большой вероятностью повышения концентраций пироксикама и риска серьезного угнетения дыхания или нарушений со стороны крови и органов кровообращения. |
| 157 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как зверобой, как ожидается, может существенно снизить концентрации атазанавира до субоптимальных уровней. |
| 158 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как зверобой, как ожидается, может существенно снизить концентрации лопинавира до субоптимальных уровней. Если пациент уже принимает зверобой, следует прекратить его применение и, если возможно, проверить уровень вирусной нагрузки. При прекращении применения зверобоя могут повыситься концентрации лопинавира и ритонавира. Может быть необходима коррекция дозы Калетры®. Индуцирующий эффект зверобоя может сохраняться на протяжении, по крайней мере, двух недель после прекращения его приема. |
| 159 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как зверобой, как ожидается, может существенно снизить концентрации лопинавира до субоптимальных уровней. Если пациент уже принимает зверобой, следует прекратить его применение и, если возможно, проверить уровень вирусной нагрузки. При прекращении применения зверобоя могут повыситься концентрации лопинавира и ритонавира. Может быть необходима коррекция дозы Калетры®. Индуцирующий эффект зверобоя может сохраняться на протяжении, по крайней мере, двух недель после прекращения его приема. |
| 160 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как зверобой, как ожидается, может существенно снизить концентрации лопинавира до субоптимальных уровней. Если пациент уже принимает зверобой, следует прекратить его применение и, если возможно, проверить уровень вирусной нагрузки. При прекращении применения зверобоя могут повыситься концентрации лопинавира и ритонавира. Может быть необходима коррекция дозы Калетры®. Индуцирующий эффект зверобоя может сохраняться на протяжении, по крайней мере, двух недель после прекращения его приема. |
| 161 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как зверобой, как ожидается, может существенно снизить концентрации эфавиренза до субоптимальных уровней. Если пациент уже принимает зверобой, следует прекратить его применение и проверить уровень эфавиренза и, если возможно, вирусную нагрузку. При прекращении лечения зверобоем уровень эфавиренза может повыситься, и может потребоваться коррекция дозы эфавиренза. Индуцирующий эффект зверобоя может сохраняться на протяжении, по крайней мере, двух недель после прекращения его приема. |
| 162 | Низкое | Не следует одновременно применять этавирин и лекарственные средства, содержащие зверобой. Совместное применение может вызвать значительное снижение концентраций этавирина в плазме и потерю терапевтического эффекта этавирина. |
| 163 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как зверобой, как ожидается, может существенно снизить концентрации невирапина до субоптимальных уровней. Если пациент уже принимает зверобой, следует проверить уровень невирапина и, если возможно, вирусную нагрузку, и прекратить прием зверобоя. При прекращении применения зверобоя уровень концентрации невирапина может повыситься. Может быть необходима коррекция дозы невирапина. Индуцирующий эффект зверобоя может сохраняться на протяжении, по крайней мере, двух недель после прекращения его приема. |
| 164 | Низкое | Совместное применение противопоказано, так как концентрации рилпивирена в плазме может значительно снизиться. |

ПРИЛОЖЕНИЕ 14

Алгоритм ведения людей с ВИЧ и подозрением на ТБ (амбулаторные больные)



^a У всех людей с неизвестным ВИЧ-статусом тестирование на ВИЧ следует выполнять в соответствии с национальными руководствами.

^b Подозрение на ТБ определяется наличием любого из следующих симптомов.

– У взрослых и подростков, живущих с ВИЧ: кашель, лихорадка, потеря веса или ночная потливость.

– У детей, живущих с ВИЧ: плохая прибавка в весе, лихорадка, кашель или случай контакта с больным ТБ.

^c Опасные признаки включают любой из следующих симптомов: частота дыхания >30 /мин, температура тела $>39^{\circ}\text{C}$, частота сердечных сокращений >120 /мин и неспособность передвигаться без посторонней помощи.

^d У людей с подозрением на внегочный ТБ следует взять нереспираторные образцы для проведения теста Хpert MTB/RIF (образцы спинномозговой жидкости, лимфатических узлов и других тканей: Хpert MTB/RIF имеет низкую чувствительность к плевральной жидкости, а данные по калу, моче и крови ограничены).

^e Если Хpert MTB/RIF показал устойчивость к рифампицину, следует начать лечение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Если подразумевается, что у пациента низкий риск развития устойчивости к рифампицину, второй тест Хpert MTB/RIF следует проводить на свежем образце. Взять образец и направить его на посев и дополнительный анализ на лекарственную чувствительность.

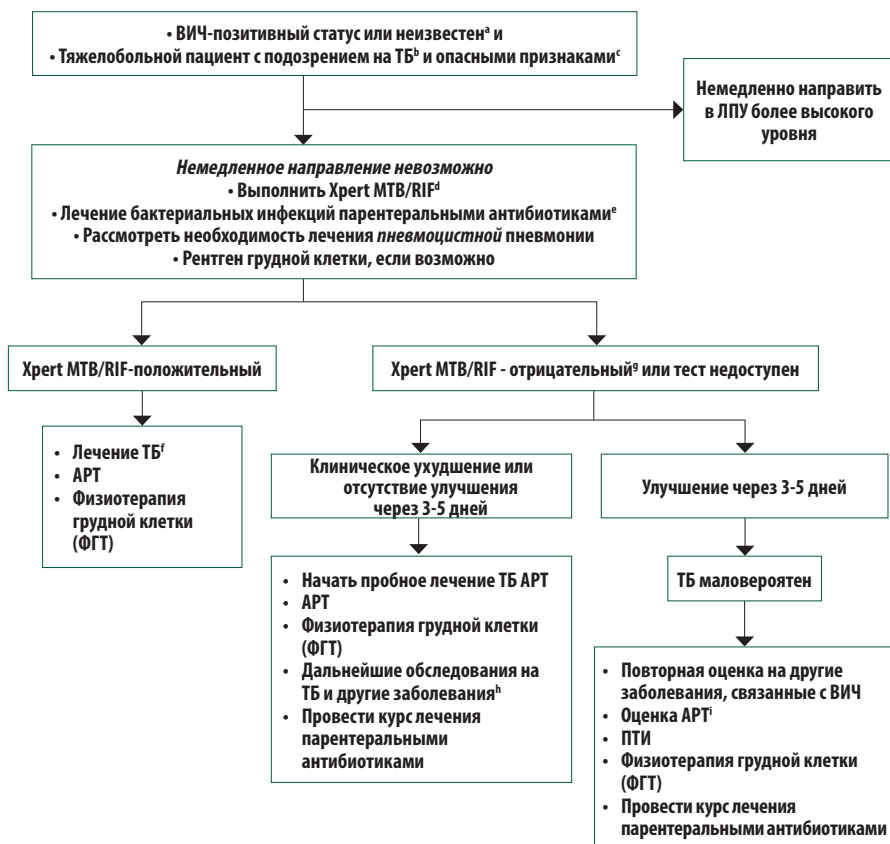
^f Дальнейшие обследования на ТБ включают рентгенологическое исследование грудной клетки, клиническое обследование и повторный тест Хpert MTB/RIF с использованием свежего образца. Если возможно, направить образец на посев ТБ. Если тест Хpert MTB/RIF недоступен, провести микроскопическое исследование на кислотоустойчивые бактерии. Положительный результат определяется как наличие одного положительного мазка, отрицательный результат – как два или более отрицательных мазка. Если подозревается внегочный ТБ, следует взять нереспираторные образцы и отправить их на посев, кроме того, может быть выполнено УЗИ брюшной полости. Для этих исследований могут потребоваться дополнительные визиты. У тех людей, у кого отсутствуют опасные признаки, ИФА анализ мочи на липоарабиноманнан (LF-LAM) выполнять не следует.

^g Следует применять антибиотики широкого спектра действия (кроме фторхинолонов).

^h АРТ необходимо рекомендовать всем взрослым, независимо от уровня CD4 или клинической стадии заболевания.

ПРИЛОЖЕНИЕ 15

Алгоритм ведения людей с ВИЧ и подозрением на ТБ (тяжелобольные)



^a У всех людей с неизвестным ВИЧ-статусом тестирование на ВИЧ следует выполнять в соответствии с национальными руководствами.

^b Подозрение на ТБ определяется наличием любого из следующих симптомов.

– У взрослых и подростков, живущих с ВИЧ: кашель, лихорадка, потеря веса или ночная потливость.

– У детей, живущих с ВИЧ: плохая прибавка в весе, лихорадка, кашель или случай контакта с больным ТБ.

^c Опасные признаки включают любой из следующих симптомов: частота дыхания >30/мин, температура тела >39°C, частота сердечных сокращений >120/мин и неспособность передвигаться без посторонней помощи.

^d У людей с подозрением на внегочечный ТБ следует взять нереспираторные образцы для проведения теста Xpert MTB/RIF (образцы спинномозговой жидкости, лимфатических узлов и других тканей: Xpert MTB/RIF имеет низкую чувствительность к плевральной жидкости, а данные по калу, моче и крови ограничены). ИФА анализ мочи на липоарабиноманнан (LF-LAM) может использоваться для облегчения диагностирования активной формы ТБ среди тяжелобольных взрослых и детей, живущих с ВИЧ, вне зависимости от уровня CD4.

Если тест Xpert MTB/RIF недоступен, провести микроскопическое исследование на кислотоустойчивые бактерии. Положительный результат определяется как наличие одного положительного мазка, отрицательный результат – как два или более отрицательных мазка. Если возможно, направить образец на посев ТБ.

^e Следует применять антибиотики широкого спектра действия (кроме фторхинолонов).

^f Если Xpert MTB/RIF показал устойчивость к рифампицину, следует начать лечение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Если подразумевается, что у пациента низкий риск развития устойчивости к рифампицину, второй тест Xpert MTB/RIF следует проводить на свежем образце. Взять образец и направить его на посев и дополнительный анализ на лекарственную чувствительность.

^g Если Xpert MTB/RIF показывает отрицательный результат, тест следует повторить с использованием свежего образца.

^h Дальнейшие обследования на ТБ включают рентгенологическое исследование грудной клетки, клиническое обследование и повторный тест Xpert MTB/RIF с использованием свежего образца. Если подозревается внегочечный ТБ, следует взять нереспираторные образцы и отправить их на посев, кроме того, может быть выполнено УЗИ брюшной полости.

ⁱ АРТ необходимо рекомендовать всем взрослым, независимо от уровня CD4 или клинической стадии заболевания.

ПРИЛОЖЕНИЕ 16

Контрольный перечень для периодической оценки мер по противотуберкулезному инфекционному контролю в лечебных учреждениях

Подробная информация о предназначении контрольного перечня и рекомендации по его использованию представлены на сайте: http://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/checklist_for_periodic_evaluation_of_tb_infection_control_in_health_facilities.pdf.

Лечебное учреждение:

Регион/округ/район/муниципальное образование:

Тип лечебного учреждения (например, амбулатория, пункт первичной медицинской помощи, центр проведения АРТ или тестирования на ВИЧ и консультативный центр):

Лицо, заполняющее форму, и номер мобильного телефона:

Дата:

| Стандарты (красный шрифт обозначает стандарты, которые должны быть выполнены для измерения глобальных и национальных показателей) | Да/нет | Средства проверки | Рекомендуемое действие |
|--|--------|---|------------------------|
| Часть 2: Организационные | | | |
| 1. Имеется письменный план инфекционного контроля в конкретном учреждении (включающий меры по контролю ТБ-инфекции) | | План осуществления инфекционного контроля в учреждении | |
| 2. Выделены средства на мероприятия по противодействию ТБ-инфекции | | Записи выделяемых средств и расходов | |
| 3. Назначенное лицо (или комитет в крупных учреждениях) отвечает за реализацию мероприятий по противодействию ТБ-инфекции в учреждении | | Перечень должностных обязанностей и собеседование | |
| 4. Назначенное контактное лицо по противотуберкулезному инфекционному контролю имеет документ о прохождении обучения по противодействию ТБ-инфекции или курсов повышения квалификации в течение последних двух лет | | Журнал обучения или записи в отделе кадров | |
| 5. Весь клинический персонал прошел документально подтвержденное обучение по противодействию ТБ-инфекции или курсы повышения квалификации в течение последних двух лет | | Журнал обучения или записи в отделе кадров | |
| 6. В случае выявления у сотрудника симптомов ТБ он немедленно обследуется и, если диагноз ТБ подтверждается, получает лечение. Случай ТБ регистрируется и описывается в конфиденциальных профессиональных медицинских записях или в журнале учета ТБ. | | Профессиональные медицинские записи или журнал учета ТБ | |
| Часть 2: Административные | | | |
| 7. Больные с кашлем выявляются при поступлении в учреждение, учитывая руководство по кашлевому этикету, отделяются от других пациентов и быстро проводятся через все зоны ожидания, включая консультацию, обследования и подбор лекарственных средств. | | Наблюдение и регистрация кашля | |
| 8. Вся информация и обучающие материалы периодически проверяются, чтобы не допустить появления стигматизированной или дискриминационной лексики | | Лексика и содержание медицинских обучающих материалов | |
| 9. Информация для пациентов по туберкулезу легко доступна и предлагается персоналом | | Наблюдение и беседы с пациентом | |

| Стандарты (красный шрифт обозначает стандарты, которые должны быть выполнены для измерения глобальных и национальных показателей) | Да/нет | Средства проверки | Рекомендуемое действие |
|--|--------|---|------------------------|
| 10. Легкодоступны и используются необходимые принадлежности для кашляющих пациентов (бумажные и марлевые салфетки, хирургические маски) и есть контейнеры для медицинских отходов для безопасной утилизации | | Наблюдение и регистрация запасов | |
| 11. Пакет услуг по профилактике и лечению ВИЧ и ВИЧ-ассоциированного ТБ доступен для персонала учреждения на месте, включая (1) конфиденциальное тестирование на ВИЧ и постконтактную профилактику для всех сотрудников и (2) антиретровирусную терапию (АРТ) и профилактическую терапию изониазидом для сотрудников учреждения, живущих с ВИЧ | | Наблюдения, беседы, профессиональные медицинские записи | |
| 12. Существует система отслеживания (например, журнал) и лицо, ответственное за мониторинг времени, прошедшего от скрининга до установления диагноза ТБ и от установления диагноза до начала лечения. | | Записи и беседа | |
| 13. Средний промежуток времени между скрининговым обследованием, выявившим симптомы ТБ, и фактическим установлением диагноза, не превышает одного дня. | | Регистрация кашля и лабораторных результатов или медицинская карта пациента | |
| 14. Средний промежуток времени между фактическим установлением диагноза и началом лечения не превышает одного дня. | | Журнал учета ТБ или медицинская карта пациента | |
| 15. Рекомендованный ВОЗ диагностический экспресс-тест, такой как Xpert MTB/RIF, это первый диагностический тест на ТБ для людей, живущих с ВИЧ | | Лабораторный журнал | |
| 16. Тестирование на ВИЧ предлагается каждому человеку с подозрением на ТБ, и оценивается промежуток времени до начала АРТ у людей с положительным результатом теста на ВИЧ. | | Регистрация тестов на ВИЧ, ТБ, кашля | |

Часть 3: Контроль за состоянием окружающей среды

| | | | |
|--|--|--|--|
| 17. Планировка учреждения, поток пациентов и система сортировка соответствуют плану инфекционного контроля и/или национальной стратегии инфекционного контроля | | План инфекционного контроля/ стратегия инфекционного контроля и наблюдение | |
| 18. Зона ожидания хорошо проветривается (окна и двери по возможности открыты), и напоминания о кашлевой гигиене четко отображаются во всех помещениях, часто посещаемых пациентами | | Наблюдение | |
| 19. Пациенты не скапливаются в коридорах или зонах ожидания | | Наблюдение | |
| 20. Образцы мокроты берутся в хорошо проветриваемом, четко обозначенном помещении, отделенном от других, предпочтительно на открытом воздухе | | Наблюдение | |
| 21. Госпитализированные пациенты с установленным диагнозом ТБ изолированы или сгруппированы, в зависимости от статуса лекарственной чувствительности, в помещениях с адекватной естественной вентиляцией или отрицательным давлением | | Наблюдение | |

Часть 4: Средства индивидуальной защиты

| | | | |
|--|--|--|--|
| 22. Респираторы легко доступны и используются сотрудниками, в частности, для сопровождающих высоким риском процедур с образованием аэрозолей и для оказания помощи пациентам с диагностированным инфекционным ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или чрезвычайной лекарственной устойчивостью или с подозрением на него, в соответствии с национальными рекомендациями | | Наблюдение, запасы и регистрация запасов | |
| 23. Сотрудники прошли обучение по надлежащей подгонке и использованию респираторов | | Демонстрация и наблюдение | |

ПРИЛОЖЕНИЕ 17

Контрольный перечень для принятия решений и их реализации

В контрольных перечнях 17.1 - 17.3 представлены важные соображения для принятия решений и ключевые элементы для рассмотрения в процессе оценки проблем системы здравоохранения, связанных с внедрением новых рекомендаций. Эти принципы могут быть источником сведений для руководителей программ по борьбе с ВИЧ, поскольку в них затронуты вопросы, связанные с принятием и реализацией этих руководств.

Контрольный перечень 17.1 Стратегическая информация для принятия решений

1. Частота и распространенность ВИЧ-инфекции

- В каких группах населения частота и распространенность ВИЧ-инфекции являются самыми высокими? К соответствующим критериям относятся пол, местонахождение (сельская местность или город), возраст, доход, население в целом и беременные женщины, а также ключевые группы населения (такие, как мужчины, имеющие секс с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, работники коммерческого секса и заключенные).
- Какова серопревалентность ВИЧ среди партнеров лиц с первичной ВИЧ-инфекцией? Какова частота ВИЧ-инфекции среди серодискордантных пар?

2. Анализ программ и проводимых мероприятий

Принимались ли во внимание в процессе принятия решений следующие аспекты:

- существующий уровень охвата консультированием и тестированием на ВИЧ с разбивкой по соответствующим факторам стратификации?
- существующий уровень охвата АРТ с разбивкой по соответствующим факторам стратификации?
- существующий уровень охвата АРВ-препаратами для ППМР и АРТ среди беременных женщин, живущих с ВИЧ?
- средний уровень CD4 и стадия ВИЧ-инфекции у лиц, начинающих получать АРТ?
- доля людей, начинающих получать АРТ, которые остаются в живых и продолжают получать АРТ через 12, 24 и 60 месяцев?
- распространенность вирусной супрессии (и процентная доля случаев неэффективности лечения) среди лиц, получающих АРТ, через 12 месяцев?
- распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ среди лиц, только начинающих АРТ первого ряда, и среди тех, кто уже получал лечение?

3. Справедливость в отношении доступа

- После изучения соответствующих эпидемиологических данных и результатов программ можно ли утверждать, что реализация рекомендаций будет способствовать расширению доступа к АРВ-препаратам и другим службам для людей, имеющих наименьший доступ к помощи или наиболее нуждающихся в ней, включая ключевые группы населения?

4. Соответствие между фактическими данными и рекомендациями

- Являются ли рекомендации обоснованными для той эпидемиологической ситуации, в которой они будут выполняться?
- Соответствуют ли рекомендации общему видению, целям и задачам программы и способствуют ли они их достижению?
- Использовались ли при разработке рекомендаций местные и национальные фактические данные?

5. Контекстуальные аспекты

- Принималось ли во внимание при принятии решений то, как бедность, гендерное неравенство, образование, стигматизация, дискриминация и миграционный статус влияют на уязвимость к ВИЧ и доступ к услугам?
- Имеются ли какие-либо законодательные акты и правила на любом уровне, предусматривающие наказание в связи с передачей ВИЧ, коммерческим сексом, употреблением наркотиков или гомосексуализмом?
- Было ли определено, как устранять такие препятствия и как принятые меры повлияют на планирование программ?
- Имеются ли юридические или регуляторные препятствия для того, чтобы подростки имели независимый доступ к консультированию и тестированию на ВИЧ, а также к соответствующей терапии и помощи?

Контрольный перечень 17.2. Процесс принятия решений

1. Соблюдаются ли в ходе работы принципы обоснованного и надлежащего принятия решений?

- Гласность.** Является ли процесс прозрачным и открытым? Являются ли общедоступными данные и аргументы, на которых основываются решения?
- Актуальность.** Согласны ли стороны и группы населения, которых затрагивают эти решения, с обоснованностью причин, принципов и фактических данных, лежащих в основе принятых решений?
- Возможность пересмотра и опротестования.** Могут ли решения быть пересмотрены и/или опротестованы с учетом новых данных и аргументов?
- Обеспечение соблюдения установленных требований.** Все ли заинтересованные стороны знают, как обеспечить соблюдение гласности, актуальности и возможности пересмотра?

2. Участвуют ли в процессе принятия решений представители всех заинтересованных сторон?

- Эксперты и руководители программ, включая экспертов и представителей служб охраны сексуального и репродуктивного здоровья, здоровья матери и ребенка, программ помощи при ТБ, ВИЧ-инфекции (АРТ, консультирование и тестирование на ВИЧ, ППМР), наркологических служб и служб по снижению вреда
- Поставщики медицинских услуг, включая врачей, медсестер и консультантов из центров, оказывающих медицинскую помощь при ВИЧ-инфекции у детей и взрослых, программ охраны здоровья в местах лишения свободы, охраны здоровья матери и ребенка, противотуберкулезных служб, служб по снижению вреда и наркологических служб в государственном и частном секторах
- Гражданское общество, включая людей, живущих с ВИЧ, женщин и молодых людей, религиозных лидеров, инвалидов и представителей ключевых групп, включая мужчин, имеющих секс с мужчинами, трансгендеров, работников коммерческого секса и лиц, употребляющих инъекционные наркотики
- Технические специалисты, включая экспертов в конкретных областях, таких как лабораторные службы, фармацевтика, лекарственная устойчивость, ведение случаев лекарственной токсичности, службы поставок и охрана общественного здоровья
- Государственные партнеры, включая представителей других министерств (например, финансов и планирования) и децентрализованных органов власти (например, областных), международные агентства, религиозные организации, другие местные неправительственные и общественные организации и частные поставщики услуг
- Эксперты по финансово-бюджетным вопросам, такие как сотрудники программ по бюджетным вопросам и экономисты здравоохранения
- Академические учреждения, включая экспертов по операционным и внедренческим исследованиям, а также по вопросам обучения и контроля
- Профессиональные ассоциации работников здравоохранения разного уровня например, врачей, медсестер и общественных работников здравоохранения

3. Могут ли все стороны активно участвовать в процессе принятия решений, высказывать свое мнение и влиять на этот процесс?

- Доступна ли информация для всех основных заинтересованных сторон в письменном и понятном виде? Предусмотрены ли процедуры для обеспечения полноценного участия всех заинтересованных сторон? Выявлены ли возможные социальные, культурные и юридические препятствия, мешающие полноценному участию групп, традиционно являющихся маргинализированными, и устраняются ли они?

4. Прозрачность в отношении оснований для принятия решений

- Являются ли критерии принятия решений прозрачными, и сформулированы ли четкие основания для принятия решений, например, следующего характера:
 - Научные данные, в том числе об эффективности и риске?
 - Издержки неиспользованных возможностей при проведении выбранных мероприятий, включая экономическую эффективность?
 - Обеспечение справедливости (распределение положительных эффектов для здоровья и затрат для разных групп)?

Контрольный перечень 17.3. Вопросы реализации рекомендаций, относящиеся к системе здравоохранения

1. Информационное взаимодействие, лидерство и пропагандистская деятельность

- Были ли определены лица, ответственные за обновление уже имеющихся материалов, включая рекомендации по предоставлению услуг, протоколы, клинические и лабораторные стандартные операционные процедуры, механизмы мониторинга и оценки, механизмы или системы мониторинга пациентов, справочные руководства, учебные материалы для работников здравоохранения, инструкции, контрольные перечни, а также материалы для информирования общественности, обучения и коммуникации?
- Было ли решено, каким образом новые рекомендации будут доводиться до сведения (1) руководителей программ на местах, включая государственные, некоммерческие и частные организации; (2) работников здравоохранения; и (3) других соответствующих сторон, например людей, живущих с ВИЧ?
- Было ли решено, кто будет нести общую ответственность за пропагандистскую работу с такими заинтересованными сторонами, как политические лидеры, работники здравоохранения и СМИ?

2. Кадровое обеспечение и людские ресурсы

- Было ли определено, сколько дополнительных работников требуется для выполнения новых рекомендаций? Какие категории работников здравоохранения (врачи, санитарные инспекторы, медсестры, акушерки, общественные работники здравоохранения и лаборанты) требуются, и каким образом можно обеспечить их участие в программе?
- Можно ли использовать перераспределение и разделение обязанностей для оптимизации имеющихся людских ресурсов и расширения предоставляемых услуг?

3. Лекарственные средства и материалы

- Имеется ли потребность в каких-либо новых лекарственных средствах (например, в АРВ-препаратах), необходимых для выполнения новых рекомендаций? В каких количествах?
- Было ли определено, какие системы требуются для прогнозирования потребностей и закупок лекарственных средств и других материалов по наилучшей возможной цене?
- Разработан ли переходный план для постепенного прекращения использования старых препаратов (например, ставудина и диданозина) и введения новых препаратов?
- Следует ли оптимизировать системы управления поставками – особенно на периферийном уровне – для удовлетворения возросших потребностей?
- Имеется ли регуляторный процесс для своевременного одобрения и регистрации новых лекарственных и диагностических средств?
- Имеются ли системы лабораторного контроля качества и внешнего обеспечения качества и полностью ли они функционируют?
- Позволяют ли национальные законы закупать и импортировать все необходимые материалы и изделия? Существуют ли проблемы патентования и можно ли использовать возможности Соглашения по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (ТРИПС) для расширения доступа?

4. Организация системы

- Являются ли адекватными системы направления пациентов на лечение и взаимодействия между отдельными медицинскими службами?
- Необходима ли децентрализация и/или интеграция служб для реализации стратегии? Проводились ли при разработке стратегии консультации с руководителями других связанных программ (например, по борьбе с ТБ, охране здоровья матери и ребенка, оказанию наркологической помощи)?

5. Инфраструктура

- Была ли определена физическая инфраструктура (например, склады, помещения для совещаний и консультаций, лаборатории, аптеки, административные зоны и оборудование) и транспортная инфраструктура (например, средства передвижения), необходимые для реализации рекомендаций? Имеются ли требуемые ресурсы в рамках системы здравоохранения или нужны дополнительные инвестиции со стороны программ АРТ?
- Требуется ли дополнительная инфраструктура для информационного взаимодействия, в том числе между учреждениями здравоохранения, работниками здравоохранения, лабораториями и клиентами?

6. Затраты

- Была ли проведена оценка общих годовых затрат на выполнение новых рекомендаций, включая затраты вспомогательных и других служб? Были ли определены удельные затраты на следующие компоненты программы?
 - АРТ;
 - ППМР (для женщин в период беременности и кормления грудью);
 - Консультирование и тестирование;
 - Общая помощь и поддержка при ВИЧ-инфекции;
 - Клинический мониторинг;
 - Наставничество, обеспечение качества и мониторинг; и
 - Услуги, предоставляемые на местном уровне.

7. Финансирование

- Были ли определены источники финансирования, такие как государственный бюджет, социальное обеспечение или медицинское страхование, Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, Чрезвычайный план Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом, ЮНИТЭЙД и частные фонды? (Важно принимать во внимание, что расходы за счет собственных средств могут ограничить степень доступности помощи и принятия рекомендуемых мер)
- Необходимы ли новые стратегии для изыскания средств, необходимых для удовлетворения ожидаемых потребностей в инвестициях?
- Можно ли обеспечить снижение расходов за счет экономии от эффекта масштаба или синергизма от взаимодействия с другими мероприятиями и программами?

8. Мониторинг и оценка

- Достаточно ли ясно в плане мониторинга и оценки определены параметры на уровне учреждений и программ, необходимые для адекватного мониторинга уровня охвата рекомендуемыми мерами и воздействия новых рекомендаций? Были ли определены требования в отношении людских ресурсов, оборудования и инфраструктуры?
- Обеспечивают ли системы мониторинга и оценки взаимодействие (между местным и центральным уровнями и между различными финансирующими организациями), чтобы избежать дублирования усилий и обеспечить согласованность проводимых мероприятий?
- Были ли определены и внедрены необходимые системы контроля, обеспечения и повышения качества для оптимизации предоставления услуг?

9. План реализации рекомендаций

- Предусматривает ли план ограниченные по времени задачи или цели? Предусматривает ли план достижение конкретных конечных результатов?
- Ясно ли в плане определены роли и обязанности различных заинтересованных сторон (таких, как центральные, территориальные и местные органы власти, неправительственные организации, технические партнеры, местные сообщества и люди, живущие с ВИЧ или затронутые ВИЧ), участвующих в процессе реализации?

ПРИЛОЖЕНИЕ 18

Модели и практический опыт разных стран в отношении поэтапного осуществления стратегий

18.1 Модели для расчета затрат и планирования

В принципе, моделирование оптимального распределения имеющихся средств может напрямую предоставить необходимую информацию для определения приоритетных мероприятий и ресурсов с целью достижения максимальной пользы для здоровья населения. Такое моделирование требует всесторонней информации о затратах и выгодах всех возможных альтернативных вариантов во всех областях политики. Такой анализ, как правило, опирается на имеющийся бюджет, который известен и фиксирован. На самом деле, оптимальное распределение ресурсов часто бывает более сложным процессом. Предоставление услуг по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции часто использует различные бюджеты, и может быть доступна некоторая степень переводимости средств между общей медицинской помощью и финансированием борьбы с ВИЧ.

Альтернативным вариантом полного моделирования распределения бюджетных средств является более частичный подход, при котором по очереди рассматривается каждый стратегический выбор. Разностный анализ экономической эффективности сравнивает затраты и выгоды для здоровья во взаимоисключающих множествах альтернатив (например, как контролировать людей, получающих АРТ). Анализ экономической эффективности сравнивает затраты, связанные с предпринимаемыми мерами по созданию дополнительных преимуществ для здоровья. Определение того, какие меры могут быть рассмотрены, чтобы обеспечить соотношение цены и качества, требует сравнения с некоторыми критериями для оценки стоимости. Значение этих критериев известно не точно, но, как полагают, составляет не более половины ВВП страны на душу населения.

Модели предполагают, что переход к быстрому началу АРТ независимо от уровня CD4 является экономически эффективной мерой в самых различных условиях. Модели обычно предполагают, что сохранение в заботе о вновь правомочных людей, начавших АРТ в случае большого количества CD4 будет похож на нынешних людей, получающих АРТ. Последствия для бюджета будут очень разными в зависимости от условий эпидемии, но влияние лечения всех людей с ВИЧ может быть существенным для бюджетов многих стран. Сокращение числа вновь инфицированных и умирающих от связанных со СПИДом причин может не слишком изменить ситуацию, поскольку относительно небольшое число людей, которые не отвечают критериям ВОЗ от 2013 г. по предоставлению АРТ, обращаются за помощью в настоящее время. С учетом увеличения затрат на расширение критериев предоставления АРТ, становится важным изучение потенциальных возможностей экономии средств, например, путем сокращения числа клинических визитов на основании данных мониторинга вирусной нагрузки. При использовании в целях дифференцированного оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции, мониторинг вирусной нагрузки, как ожидается, будет рентабельным даже в условиях самых ограниченных ресурсов. Ниже приведены четыре примера по странам, которые с помощью моделирования затрат и экономической эффективности определяют связанные с ВИЧ приоритеты в области здравоохранения.

18.2 Практический опыт

18.2.1 Определение приоритетов для совершенствования оказания помощи при ВИЧ-инфекции в западной Кении

Программа АМРАТН (Академическая модель предоставления доступа к услугам здравоохранения) в западной Кении собирает данные о доступе людей к медицинской помощи, потерях в процессе

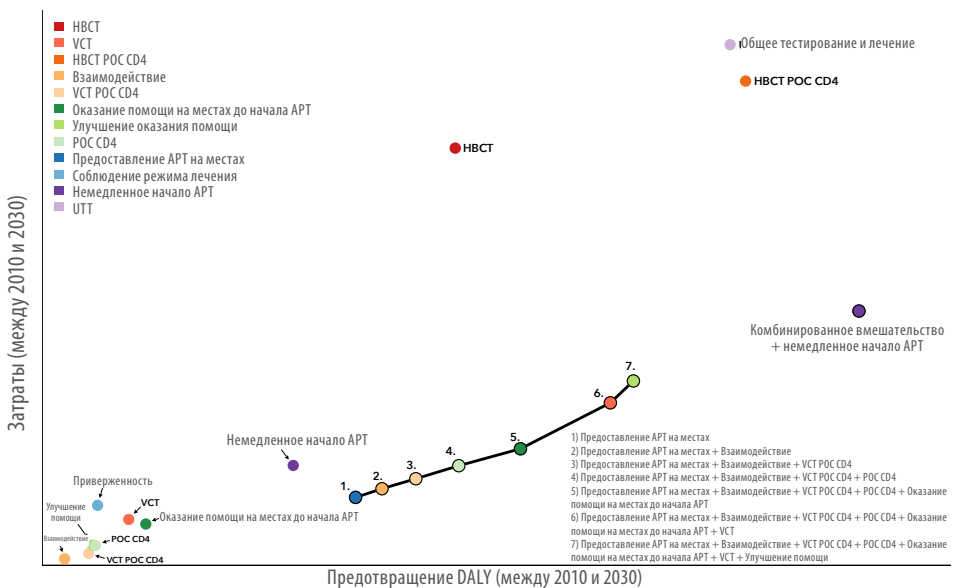
поэтапного оказания помощи и клинических исходах. На основании этих данных была разработана математическая модель с целью (1) изучить затраты и влияние комплекса мер, действующих на разных этапах оказания помощи при ВИЧ, в том числе совершенствование диагностики, взаимодействие со службами здравоохранения, удержание в системе оказания помощи и соблюдение режима АРТ, незамедлительное начало АРТ у тех, кто отвечает критериям, и универсальный подход «лечить всех». Воздействие на здоровье оценивалось количественно с точки зрения показателя лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) для периода 2010-2030, включая снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и сокращение числа новых случаев инфицирования ВИЧ.

Анализ показал, что ни одно мероприятие в рамках поэтапного оказания помощи не способно предотвратить более 10% DALY (рис. 1). Это слабое воздействие, потому что любая отдельная мера влияет на другие слабые места в процессе поэтапного оказания помощи. Совершенствование удержания людей в программе получения АРТ и исключение стадии, предшествующей АРТ, из этапов оказания помощи путем назначения АРТ сразу после установления диагноза всем людям, живущим с ВИЧ, оказывают более сильное воздействие, чем любая другая мера.

Тем не менее, было подсчитано, что сочетание разных мер (включая совершенствование тестирования и взаимодействия служб вместе со стратегиями предшествующей АРТ помощи и предоставления АРТ выездными бригадами), оказывает гораздо большее влияние, и, скорее всего (на основании предварительной оценки затрат), будет экономически эффективным в предотвращении DALY. Было подсчитано, что сочетание мер по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции дает такой же уровень выигрыша для здоровья, как и универсальное тестирование и лечение в тот же промежуток времени, но со значительно более низкими затратами. Переход к стратегии незамедлительного начала АРТ в дополнение к сочетанию мер процесса поэтапного оказания помощи приведет к еще большей пользе для здоровья.

Эти результаты показывают, что принятие стратегии универсального тестирования и лечения на фоне недостаточно отлаженной системы поэтапного оказания помощи не принесет максимальной пользы для здоровья в условиях с ограниченными ресурсами, в то время как сочетание мер, направленных на совершенствование системы поэтапного оказания помощи, наряду с переходом к немедленному началу АРТ, может предоставить существенные и экономически эффективные преимущества для здоровья.

Рис. 18.1. Возрастающее повышение экономической эффективности при последовательном добавлении мер, на основании программы АМРАТН, Кенийская когорта, 2015



Предотвращение DALY и дополнительные затраты на осуществление отдельных мер по оказанию помощи между 2010 и 2030. Калькуляция затрат производилась путем вычисления дополнительных затрат на оказание помощи между 2010 и 2030 гг. относительно исходного уровня и воздействия путем вычисления количества предотвращенных DALY за тот же период относительно исходного уровня. Точки, соединенные друг с другом, показывают комбинации мероприятий (перечисленных на рисунке); в противном случае меры предпринимались по отдельности. Предпринимаемые меры включают: консультирование и тестирование на дому (НВСТ) 90% населения каждые 4 года, включая людей, которые с большой вероятностью обратятся за помощью после установления диагноза; активизацию добровольного консультирования и тестирования (VCT), с помощью чего частота тестирования повышается на 25%, консультирования и тестирования на дому и определение уровня CD4 по месту оказания помощи (НВСТ РОС CD4), это то же самое, что и НВСТ, но с добавлением тестирования CD4 по месту оказания помощи, что увеличивает показатель взаимодействия служб; меры по установлению взаимодействия между службами снижает риск необращения за помощью на 50%, VCT РОС CD4 предоставляет тестирование на CD4 по месту оказания помощи для каждого, прошедшего тестирование посредством VCT, повышая вероятность их обращения за помощью; помощь, оказываемая перед началом АРТ на уровне сообщества возвращает 20% людей, теряемых на этом этапе ежегодно; улучшение оказания помощи снижает риск потерь перед началом АРТ на 50%, предоставление АРТ на уровне сообщества возвращает 40% пациентов, ежегодно теряемых в программе АРТ; приверженность лечению на 50% снижает риск несоблюдения режима АРТ и того, что пациент не достигнет вирусной супрессии; немедленное начало АРТ исключает этап оказания помощи перед началом АРТ, незамедлительно предоставляя лечение всем лицам, обращающимся за помощью; и общее тестирование и лечение (UTT) совмещает немедленное начало АРТ и НВСТ.

18.2.2 Определение роли доконтактной профилактики в рамках комплексной борьбы с ВИЧ в Кении

Комплексная программа по профилактике ВИЧ использует сочетание мероприятий, наиболее соответствующих населению и условиям. Доконтактная профилактика (ДКП) предлагает высокоэффективные средства защиты тем, кто больше всего нуждается в предупреждении ВИЧ. Однако связанные с этим затраты и другие ограничения требуют принятия решений относительно обстоятельств, при которых ДКП должна стать частью предлагаемых услуг по предупреждению ВИЧ. Ресурсы для предупреждения и лечения ВИЧ должны распределяться в рамках других возможных мер, включая информационно-просветительские мероприятия по содействию изменению поведения, мужское обрезание и тестирование на ВИЧ, и многие другие; в таком случае, имеющиеся ресурсы производят наиболее благоприятный эффект на здоровье и воздействуют на эпидемию. Таким образом, решение о включении ДКП в число предлагаемых услуг зависит не только от характеристик ДКП, но также и от общей картины передачи инфекции в популяции; затрат и эффективности других возможных мер и имеющегося бюджета. Риск инфекции характеризуется значительной гетерогенностью, поэтому «оптимальный пакет профилактических мер» должен соответствовать конкретной ключевой группе населения, географическому местоположению и возрастной группе.

Математическое моделирование позволяет совместить информацию об эпидемической ситуации, эффективности предпринимаемых мер и затратах. Эти модели показывают, что ДКП, по всей вероятности, будет включена в оптимальной комбинации в пакет профилактических мер, осуществляемых в популяциях с высокой частотой случаев инфицирования, в совокупности с другими вариантами, в тех условиях, где имеющийся бюджет профилактических мер достаточно велик. В других ситуациях, если имеющиеся ресурсы выделяются на другие профилактические мероприятия, нежели ДКП, это окажет больший эффект.

Например, на субнациональной модели Кении (2) (рис. 18.2) характеристики стратегии комбинированной профилактики показали, что она будет иметь максимальное воздействие на снижение эпидемии ВИЧ-инфекции в течение 15 лет с бюджетом профилактики 600 миллионов долларов США. Каждый столбец представляет собой другой округ или крупный город в Кении, расположенные в порядке возрастания уровня распространенности ВИЧ, от самого низкого до самого

18.2.3 Переход к дифференцированному оказанию помощи, основанному на мониторинге вирусной нагрузки, в Зимбабве

Во многих странах недостаточно ресурсов для того, чтобы немедленно приступить к реализации всех рекомендуемых мер, не определив предварительно способов экономии сопутствующих затрат.

Одним из важных способов экономии ресурсов и затрат является внедрение дифференцированного оказания помощи, основанного на мониторинге вирусной нагрузки. Этот подход включает снижение частоты, с которой люди посещают клинику для обследования, если у них вирусная нагрузка меньше 1000 копий/мл (за последний год), до одного посещения через 6 или 12 месяцев, в сравнении с существующей практикой более частых клинических обследований.

В настоящее время наиболее удобным способом забора образцов для определения вирусной нагрузки в большинстве условий является использование сухих капель крови, которые могут быть отправлены для лабораторного тестирования с помощью существующей сети, применяемой для ранней младенческой диагностики ВИЧ.

Анализ моделирования (3,4) показали, что дифференцированное оказание помощи, основанное на мониторинге вирусной нагрузки, с использованием сухих капель крови по необходимости, является наиболее экономически эффективным способом мониторинга людей, получающих АРТ, при условии, что может быть реализована достаточная экономия средств путем снижения частоты клинических обследований. Более того, по сравнению с текущей ситуацией во многих странах (мониторинг уровня CD4 раз в полгода с низкой частотой переходов на АРТ второго ряда при неэффективности лечения) дифференцированное оказание помощи, основанное на мониторинге вирусной нагрузки, если оно сопровождается более высокой частотой переходов, приведет в результате как к существенному улучшению здоровья людей (DALY достигнуто), так и к снижению затрат.¹

Программа по борьбе с ВИЧ в Зимбабве реализует применение такой стратегии дифференцированного оказания помощи, основанного на мониторинге вирусной нагрузки, при которой люди с ВИЧ в стабильном состоянии, имеющие уровень вирусной нагрузки меньше 1000 копий/мл, проходят клиническое обследование ежегодно и получают свои препараты каждые 3 месяца при посещении аптеки (5). Экономленные средства, полученные в результате дифференцированного оказания помощи, будут направлены на решение других приоритетных задач по улучшению системы поэтапного оказания помощи при ВИЧ-инфекции.

18.2.4 Установление приоритетов для программ в Индонезии с помощью модели Optima

Optima представляет собой математический пакет моделирования, который может быть использован для синтеза информации об эпидемии ВИЧ-инфекции и эффективности и стоимости возможных мер по снижению числа людей, умирающих от связанных со СПИДом причин, и число новых случаев инфицирования ВИЧ (6). Модель Optima была использована для оценки оптимального использования ресурсов, выделенных на борьбу с ВИЧ, с целью сокращения числа новых случаев инфицирования в Индонезии, в соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ от 2015 г. и программными компонентами вне рекомендаций, содержащихся в руководстве.

Индонезия переживает одну из самых масштабных в Азии эпидемий ВИЧ, которая в настоящее время продолжает нарастать. Ее развитию в большинстве случаев способствует передача инфекции среди людей из ключевых групп населения, употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами и работниц коммерческого секса. В Папуа Новая Гвинея эпидемия приняла генерализованный характер. Охват АРТ в настоящее время низкий (<10% людей, живущих с ВИЧ, получают АРТ).

¹ Подсчитано, что, по сравнению с мониторингом уровня CD4 раз в полгода с низкой частотой переходов среди тех, кто отвечает текущим критериям ВОЗ неэффективности лечения, определяемой по уровню CD4 (0,05 за 3 месяца), приблизительно повторяя существующие нормы в Зимбабве и других африканских странах, дифференцированное оказание помощи, основанное на мониторинге вирусной нагрузки, с более высокой частотой переходов (0,5 за 3 месяца) достигнет 580 000 DALY и в результате позволит сэкономить в Зимбабве 140 миллионов долларов США за 20-летний период.

Хотя многие мероприятия по отдельности могут быть расценены как экономически эффективные, ресурсов может быть недостаточно для финансирования их всех в полном масштабе. Рисунок демонстрирует, для различных уровней доступного бюджета, как может быть оптимально распределен бюджет между возможными мероприятиями и ожидаемым к 2030 г. количеством новых инфицированных. При наличии большего бюджета могут быть включены дополнительные программы:

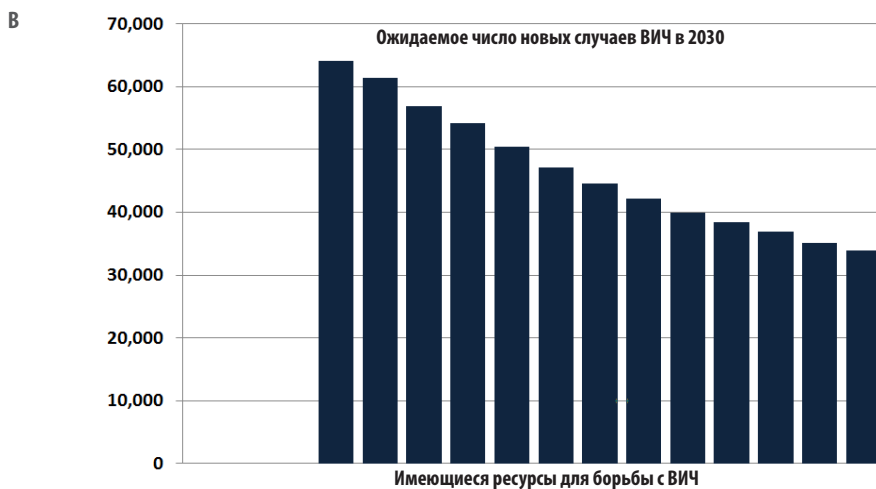
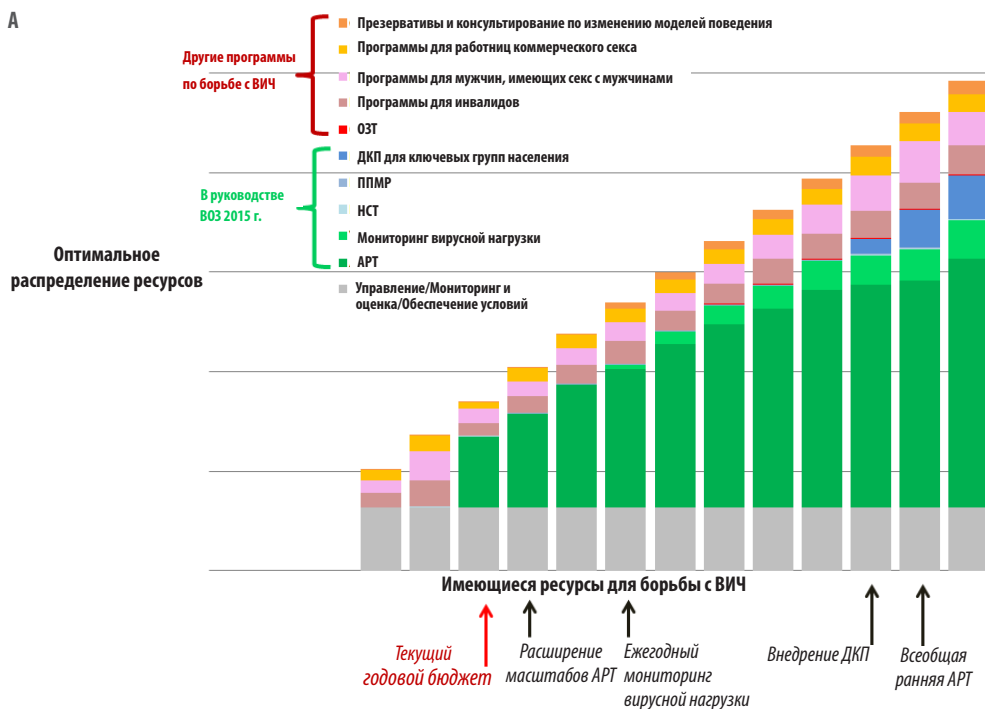
- Во-первых, проведение первичной профилактики среди ключевых групп населения критично важно для сведения к минимуму частоты случаев инфицирования. Даже если бюджет очень низкий, эту меру необходимо включить.
- Расширение масштабов АРТ является следующей приоритетной мерой, на которую должна выделяться основная часть ресурсов.
 - В первую очередь следует уделять внимание людям с ВИЧ, поздно обратившимся за помощью ($CD4 < 350$), или с продвинутой стадией заболевания ($CD4 < 200$). Мониторинг будет проводиться с помощью измерения уровня $CD4$.
 - Целевая ключевая группа населения - мужчины, имеющие секс с мужчинами, люди, употребляющие инъекционные наркотики и работники коммерческого секса - является следующим приоритетом при расширении масштабов АРТ.
 - Затем ежегодный мониторинг вирусной нагрузки станет стандартной процедурой.
 - Затем повышение критерия для получения АРТ ($CD4 < 500$)
- Когда это будет достигнуто, могут быть включены мероприятия по дальнейшему расширению масштабов социальных преобразований и изменения моделей поведения, а также по профилактике в основной группе населения.
- Когда уровни охвата АРТ достигнут тех, у кого в настоящее время установлен диагноз, тогда
 - Начать ДКП в ключевой группе населения
 - Одновременно начать расширять доступ к получению помощи и установлению диагноза у ранее недиагностированных лиц и привлечь большее число людей к получению АРТ
- Затем инициировать всеобщее раннее лечение.
- При условии достаточных ресурсов, инициировать мониторинг вирусной нагрузки дважды в год в качестве стандартной процедуры.

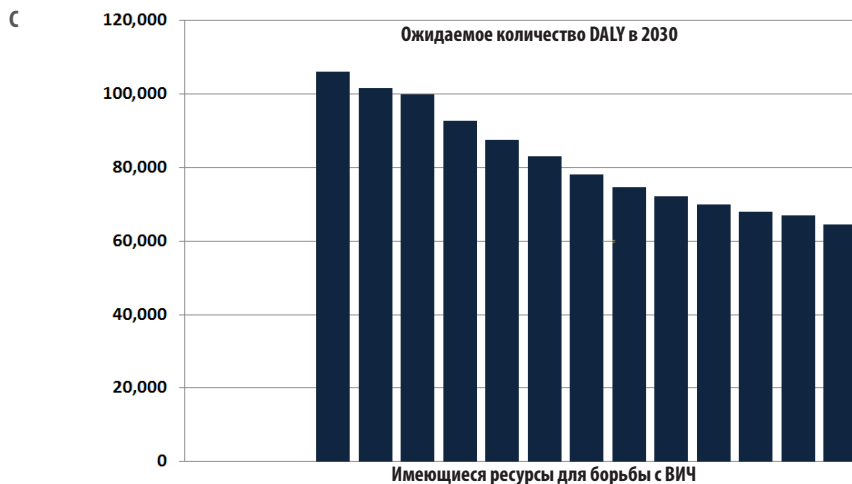
Если целью борьбы с ВИЧ является сведение к минимуму потери лет здоровой жизни (таким образом, выделяются факторы частоты случаев инфекции, смерти и потери здоровья) вместо того, чтобы просто свести к минимуму общее число новых случаев инфицирования, то порядок приоритетов программы сместится. В этом случае АРТ будет иметь первостепенное значение в том же порядке критериев приемлемости, и профилактические программы для ключевых групп населения не начнут финансироваться до тех пор, пока имеющиеся ресурсы не будут составлять около 120-140% от текущего годового бюджета.

В целом, результаты показывают, что чем больше имеется доступных ресурсов, тем больше может быть воздействие на эпидемию. Существует дополнительный эффект снижения воздействия при любом несущественном увеличении ресурсов, при условии больших общих бюджетов, потому что (а) с большими ресурсами, целевые популяции увеличиваются из-за включения людей, подверженных более низкому риску, и поэтому воздействие снижается; (б) по мере повышения уровней охвата становится все труднее достичь всех целевых групп населения. В этой структуре оптимального распределения ресурсов расширение масштабов раннего начала АРТ у всех людей с ВИЧ должно осуществляться только при наличии ресурсов, доступных после расширения первичной профилактики среди ключевых групп населения, предоставления АРТ тем, кто обратился за помощью с низким уровнем $CD4$, и раннего начала АРТ у ключевых групп населения.

Подобным же образом, реализация ДКП будет включена в систему, как только позволят ресурсы после расширения масштабов АРТ.

Рис. 18.3. Расширение масштабов действенных мероприятий с использованием модели Optima





Легенда к рисунку: (А) Математически рассчитанное оптимальное распределение ресурсов для минимизации заболеваемости в 2030 году по сравнению с имеющимися ресурсами по борьбе с ВИЧ. Текущие годовые ресурсы в Индонезии оцениваются в ~ \$ 100 млн США в год; каждая линия соответствует 20%-му приросту имеющихся ресурсов, выделяемых на борьбу с ВИЧ. (В) Рассчитанное количество новых случаев ВИЧ в 2030 г., в соответствии с распределением бюджета, описанным в (А), в сравнении с имеющимися ресурсами для борьбы с ВИЧ. (С) Рассчитанное количество DALY в 2030 г., в соответствии с распределением бюджета, описанным в (А), в сравнении с имеющимися ресурсами для борьбы с ВИЧ. На этих графиках модель Optima была использована для оценки оптимального распределения бюджета в период 2015–2020, с тем, чтобы свести к минимуму число новых случаев ВИЧ-инфекции к 2030 году. 3% дисконтирование было использовано для затрат и результатов.

Литература

- 1 HIV modelling consortium. Technical consultation on methods for generating sub-national estimates of HIV epidemiology to support country programme planning and evaluation. Kenya, 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/publications/Nairobi_24-25_Meeting%20Report_04.06.14.pdf, accessed 16 February 2016).
- 2 Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, Cermin I, Fecht D, Kimanga D et al. Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet*. 2014; 384: 249–256.
- 3 Revill P, Hallett T, Phillips A and the HIV Modelling Consortium in collaboration with the working group on modelling of ART monitoring strategies in Sub-Saharan Africa. The costs and benefits of alternative approaches to monitoring patients on antiretroviral therapy: modelling and economic analysis, A HIV Modelling Consortium report for the World Health Organization HIV Treatment Guidelines Development Committee, 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/HIV%20MC%20WSII%20GRC%20Report_2015.pdf, accessed 16 February 2016).
- 4 Working Group on Modelling of ART Monitoring Strategies in Sub-Saharan Africa, Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral load– informed differentiated care. *Nature*. 2015; 528(7580):568–76.
- 5 National AIDS Council, Zimbabwe. Operational and Service Delivery Manual for the Prevention, Care and Treatment of HIV in Zimbabwe, 2015. (<http://www.nac.org.zw/program-areas/treatment-care-support>, accessed 16 February 2016).
- 6 Kerr C, Stuart RM, Gray RT, Shattock AJ, Fraser-Hunt N, Benedikt C et al. Optima: a model for HIV epidemic analysis, program prioritization, and resource optimization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 69(3):365–376.

Для получения дополнительной информации свяжитесь с:

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

ISBN 978 92 890 5214 6



9 789289 052146 >