

НАСТАНОВИ



НАСТАНОВИ ЩОДО
ВЕДЕННЯ ВИПАДКІВ
ПІЗНЬОЇ СТАДІЇ ВІЛ-
ІНФЕКЦІЇ ТА ШВИДКОГО
ПОЧАТКУ
АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ
ТЕРАПІЇ
ЛИПЕНЬ 2017 РОКУ

ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

**НАСТАНОВИ ЩОДО
ВЕДЕННЯ ВИПАДКІВ ПІЗНЬОЇ СТАДІЇ
ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ШВИДКОГО
ПОЧАТКУ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ
ТЕРАПІЇ
ЛИПЕНЬ 2017 РОКУ**

Настанови щодо ведення випадків пізньої стадії ВІЛ-інфекції та швидкого початку антиретровірусної терапії, липень 2017 року

ISBN 978-92-4-155006-2

© Всесвітня організація охорони здоров'я - 2017 рік

Окремі права захищено. Ця праця є доступною на умовах ліцензії Creative Commons Attribution- NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з умовами цієї ліцензії, дозволяється копіювання, подальше розповсюдження та адаптування цієї праці для некомерційних цілей за умови, що працю буде належно процитовано згідно зі зразком, наведеним нижче. При будь-якому використанні цієї праці не повинно робитися жодних допущень, що ВООЗ схвалює будь-яку організацію, продукти чи послуги. Використання логотипу ВООЗ є забороненим. Якщо зміст праці буде адаптовано, кінцевий продукт повинен підлягати ліцензуванню в межах аналогічної чи подібної ліцензії Creative Commons. Переклади цієї публікації повинні містити таке попередження та заяву про обмеження відповідальності: «Цей переклад не було виконано Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст чи точність такого перекладу. Аутентичним та справжнім виданням вважається оригінал англійською мовою».

Будь-яке врегулювання суперечок, які виникають у зв'язку з вказаною ліценцією, здійснюється згідно з погоджувальним регламентом Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Приклад оформлення бібліографічного посилання для цитування. Настанови щодо ведення випадків пізньої стадії ВІЛ-інфекції та швидкого початку антиретровірусної терапії, липень 2017 року. м. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2017 рік. (*Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.*)

Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Дані каталогізації перед публікацією (CIP). Дані CIP доступні за посиланням: <http://apps.who.int/iris>.

Придбання, питання авторських прав та ліцензування. Для придбання публікацій ВООЗ перейдіть за посиланням: <http://apps.who.int/bookorders>. Для того, щоби надіслати запит для отримання дозволу на комерційне використання чи поставити запитання щодо авторських прав та ліцензування, перейдіть за посиланням: <http://www.who.int/about/licensing>.

Матеріали третіх осіб. Якщо ви бажаєте використати матеріали, котрі містяться в цій праці й власником яких є третя особа, як-от таблиці, малюнки чи зображення, вам необхідно особисто з'ясувати, чи потрібен для цього дозвіл власника прав на матеріали, і за необхідності отримати у нього/неї такий дозвіл. Ризики виникнення претензій внаслідок порушення авторських прав третіх осіб, матеріали котрих містяться в цій праці, несе виключно порушник.

Загальні положення про обмеження відповідальності. Позначення, котрі використовуються в цій публікації, і наведені у ній матеріали не відображають будь-якої думки ВООЗ стосовно юридичного статусу будь-якої країни, території, міста, району, їхніх органів влади чи делімітації їхніх кордонів. Пунктирні лінії на мапах позначають приблизні кордони, щодо яких поки не було досягнуто повної згоди.

Згадування конкретних компаній чи продукції окремих виробників не означає, що ВООЗ рекомендує їх, віддаючи їм перевагу в порівнянні з іншими компаніями чи продуктами аналогічної природи, яких не згадано в тексті. За винятком помилок та пропусків, назви патентованих продуктів виділяються великою літерою на початку.

ВООЗ було вжито всіх розумних застережних заходів для перевірки інформації, яка міститься в цій публікації. Тим не менш, опубліковані матеріали поширюються без будь-якої гарантії щодо їхньої правильності, яка є чітко вираженою чи мається на увазі. Саме користувачі несуть відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалів. ВООЗ у жодному разі не несе відповідальності за шкоду, нанесену в результаті використання цих матеріалів.

Надруковано у Франції.

ЗМІСТ

Абревіатури та акроніми
Визначення основних термінів
Слова подяки
Короткий огляд та висновки

1. Вступ

- 1.1 Цілі
- 1.2 Цільова аудиторія
- 1.3 Керівні принципи

2. Рекомендації щодо зниження рівня смертності та захворюваності серед осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції

- 2.1 Загальна інформація та обґрунтування
- 2.2 Визначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції
- 2.3 Тягар пізньої стадії ВІЛ-інфекції
- 2.4 Роль визначення рівня CD4 у виявленні та лікуванні осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції
- 2.5 Надання пакету догляду та лікування задля зниження рівня смертності та захворюваності серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції
- 2.6 Особливі міркування щодо осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, котрі звертаються до системи медичного нагляду після перерваного лікування чи терапевтичної невдачі
- 2.7 Вакцинація для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції
- 2.8 Прогалини в галузі наукових досліджень

3. Рекомендація щодо швидкого початку АРТ

- 3.1 Загальна інформація та обґрунтування
- 3.2 Рекомендації щодо швидкого початку АРТ
- 3.3 Клінічні міркування щодо швидкого початку АРТ чи початку АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ
- 3.4 Особливі міркування щодо дітей, що живуть із ВІЛ, котрі є госпіталізованими чи важкохворими
- 3.5 Прогалини в галузі наукових досліджень

4. Плани щодо оновлення, поширення та оцінки

Літературні джерела

- Додаток 1. Короткий виклад рекомендацій для пакету догляду та лікування осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції
- Додаток 2. Методи розробки настанов
- Додаток 3. Повідомлення про виникнення особистої зацікавленості

АБРЕВІАТУРИ ТА АКРОНІМИ

АРВ	антиретровірусна
АРТ	антиретровірусна терапія
БЦЖ	бацила Кальметта-Герена
ДІ	довірчий інтервал
CrAg	криптококовий антиген
GRADE	розробка, оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
LF-LAM	ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву – тест сечі на туберкульоз
ННІЗТ	ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
PICO	населення, втручання, порівняння, результат (population, intervention, comparator and outcome)
ВР	відносний ризик
ТБ	туберкульоз
ЮНІСЕФ	Дитячий фонд Організації Об'єднаних Націй

ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ

Вікові групи та популяції

Визначення таких вікових категорій, як дорослі, підлітки, діти та немовлята наведено для забезпечення послідовності понять, які використовуються в цих настановах. Інші агенції та відомства можуть покладатися на інші визначення.

- Доросла особа – це людина у віці понад 19 років.
- Підліток – це особа у віці 10-19 років включно.
- Дитина – це особа у віці до 10 років.
- Немовля – це дитина до одного року.

Пізня стадія ВІЛ-інфекції

- У випадку дорослих, підлітків та дітей у віці > п'яти років пізня стадія ВІЛ-інфекції визначається як показник кількості лімфоцитів $CD4 < 200$ клітин/ mm^3 чи 3 або 4 клінічна стадія захворювання за класифікацією ВООЗ станом на момент звернення за медичною допомогою.
- Усі діти, що живуть із ВІЛ, до п'яти років повинні розглядатися як такі, які мають пізню стадію захворювання станом на момент звернення за медичною допомогою (для більш детального обґрунтування див. розділ 2.2).
- Важкохворий дорослий чи підліток визначається як особа, у якої ідентифікується один із наведених симптомів: частота дихальних рухів > 30 вдихів на хвилину; частота серцевих скорочень > 120 ударів на хвилину; або неможливість пересування без сторонньої допомоги. Інші клінічні стани, як-от температура тіла $> 39^\circ C$, можуть також розглядатися залежно від місцевої епідеміологічної ситуації та на основі клінічної оцінки.
- Важкохвора дитина визначається як особа, у котрої ідентифікується одна з наведених ознак загрози здоров'ю: апатична в'ялість чи відсутність свідомості; судоми; неможливість пити чи ссати груди матері; періодична блювота. Інші клінічні стани, як-от температура тіла $> 39^\circ C$ та обумовлена віком тахікардія і/або тахіпное, можуть також розглядатися на основі клінічної оцінки.
- Доросла особа зі значним рівнем імуносупресії визначається як людина, показник кількості лімфоцитів $CD4$ якої становить < 50 клітин/ mm^3 .
- Визначення клінічної стадії захворювання за підходами ВООЗ – це можливість категоризувати важкість захворювання на ВІЛ-інфекцію на основі нових чи рецидивуючих клінічних явищ. Існує 4 клінічні стадії ВООЗ – від незначних (клінічна стадія ВООЗ 1) до важких (клінічна стадія ВООЗ 4) симптомів.

Антиретровірусна терапія

«АРВ (антиретровірусні) препарати» – це лікарські засоби, які використовуються для лікування та попередження ВІЛ-інфекції.

Під **«АРТ (антиретровірусною терапією)»** мається на увазі використання комбінації трьох чи більше АРВ-препаратів для лікування ВІЛ-інфекції. Прийом АРВ-препаратів є пожиттєвою терапією.

«Задовільний із клінічної точки зору стан» характеризує осіб, котрі не досягли активної 3 або 4 клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ і показник кількості лімфоцитів CD4 котрих становить >200 клітин/мм³.

«Особа, стабільна на АРТ», передбачає людину, котра відповідає таким критеріям: отримує АРТ протягом щонайменше 12 місяців; відсутність небажаних явищ, пов'язаних із прийомом препаратів, котрі би потребували періодичного моніторингу; відсутність поточних супутніх захворювань; хороше розуміння прихильності та докази терапевтичного успіху: два послідовних тести, які засвідчують невизначальний рівень вірусного навантаження або, за відсутності можливості моніторингу рівня вірусного навантаження, підвищення показника кількості лімфоцитів CD4 або показник кількості лімфоцитів CD4, що перевищує 200 клітин/мм³, та підтвердження прихильності об'єктивним способом.

«Терапевтична невдача» визначається за допомогою поточних вірусологічних критеріїв терапевтичної невдачі ВООЗ, котрі полягають у отриманні результатів двох послідовних тестів із визначення рівня вірусного навантаження з показниками >1000 РНК ВІЛ-копій/мл.

«Вірусна супресія» позначає рівень вірусного навантаження на рівні нижче порогу виявлення при використанні тестів із визначення рівня вірусного навантаження (<1000 РНК ВІЛ-копій/мл).

Профілактика та лікування

«Профілактика» – це захід, націлений на уникнення або інфікування загалом (первинна профілактика), або повторного розвитку інфекції (вторинна профілактика чи ведення випадку).

«Превентивна терапія» («терапія на випередження») є стратегією альтернативною порівняно з профілактикою, націленою на попередження прогресування стану до захворювання після інфікування. Для прикладу, термін «превентивна терапія» («терапія на випередження») використовується для позначення лікування людей, результати тестування яких на криптококовий антиген є позитивними, адже якщо чекати того часу, коли криптококовий антиген буде дійсно визначальним у крові як позитивний, стадія захворювання

вже буде важкою, а ступінь її поширеності в організмі – значним, навіть якщо клінічно така картина поки не проявляється.

«Пробне лікування» (також відоме як «емпіричне лікування») означає лікування, ініційоване на основі виключно клінічної підозри та судження на основі клінічної оцінки. Пробне лікування зазвичай притримується як альтернативний варіант для важкохворих людей в умовах, де виконання лабораторних аналізів не є можливим. Існує два основні підходи: (1) лікування без встановлення лабораторного діагнозу на основі професійного судження досвідченого клініциста після ретельного розгляду усієї наявної інформації і (2) лікування на основі дотримання попередньо визначених клінічних правил, націлене на виявлення осіб із групи більш високого ризику, котре не вимагає винесення судження на основі клінічної оцінки.

Надання послуг

«Континуум послуг із ВІЛ» позначає всеохоплюючий пакет послуг, пов'язаних із ВІЛ, як-от: попередження, діагностика, лікування, догляд та супутні допоміжні послуги, які надаються людям, котрі належать до групи ризику інфікування ВІЛ чи котрі живуть із ВІЛ, та їхнім сім'ям. До прикладів таких послуг належать доконтактна профілактика; тестування на ВІЛ та взяття під медичний нагляд; скринінгові дослідження на туберкульоз, попередження інфікування, діагностика та догляд; лікування опортуністичних інфекцій та інших супутніх захворювань і станів; початок та контроль АРВ-терапії, моніторинг відповіді на АРТ; підтримання та сприяння прихильності; перехід на АРТ другого та третього ряду; та паліативна допомога.

«Континуум допомоги при ВІЛ-інфекції» позначає всеохоплюючий пакет послуг із ВІЛ для людей, що живуть із ВІЛ.

«Диференційований підхід до надання послуг» – це підхід, який дозволяє спростити та адаптувати послуги з ВІЛ таким чином, щоби вони краще відповідали потребам людей, що живуть із ВІЛ, та знизити непотрібні тягарі для системи охорони здоров'я. Для прикладу, в межах диференційованого підходу до надання послуг для людей, стан яких було стабілізовано завдяки лікуванню, можна буде знизити частотність клінічних візитів та подовжити термін, на який виписуються лікарські засоби (3-6 місяців), що дозволить більш цільово сконцентрувати ресурси системи охорони здоров'я на догляді та допомозі пацієнтам, котрі мають важкі захворювання та потребують інтенсивного клінічного подальшого спостереження.

Підхід громадського здоров'я є націленим на забезпечення якомога ширшого доступу до якісних послуг на рівні населення, базуючись на спрощених та стандартизованих засадах, а також на досягненні рівноваги між впровадженням найкращого з можливих стандарту догляду та найбільш реалістичної широкомасштабної інтервенції в умовах обмежених ресурсів. У сфері ВІЛ до

ключових елементів підходу громадського здоров'я належать: спрощені форми призначення лікарських засобів; широкомасштабне застосування комбінованих препаратів із фіксованою дозою для терапії першого ряду для дорослих, підлітків та дітей; безкоштовне лікування та видача препаратів у місці надання послуг; децентралізація та інтеграція послуг, включно з розподілом функцій та спрощеними підходами до клінічного моніторингу.

СЛОВА ПОДЯКИ

Група з розробки настанов

Співголови: **Александра Камі (Alexandra Calmy)** (Hopitaux Universitaires de Geneve, Швейцарія) та **Греме Майнтъєс (Graeme Meintjes)** (Університет міста Кейп Таун, Південна Африка).

Методист: **Нанді Зіґфрід (Nandi Siegfried)** (незалежний клінічний епідеміолог, Південна Африка).

Едуардо Аратун (Eduardo Arathoon) (Інтегральна асоціація охорони здоров'я, Гватемала), **Патріція Асеро (Patricia Asero)** (Міжнародна спілка жінок, що живуть із ВІЛ, Кенія), **Роза Болонья (Rosa Bologna)** (Лікарня педіатра професора д-р Хуана П. Гарраханана, Аргентина), **Мохамед Чакроун (Mohamed Chakroun)** (Навчальна лікарня Фаттума Бургіба, Туніс), **Люсія Чамбал (Lucia Chambal)** (Міністерство охорони здоров'я, Мозамбік), **Том Чіллер (Tom Chiller)** (Відділення мікотичних хвороб, Центри контролю та профілактики хвороб, США), **Францеска Конрадї (Франціяска Conradie)** (Вітватерсрандський університет, Південна Африка), **Сердж Ехолї (Serge Eholie)** (Університетський лікарняний центр міста Трейхвіль, Кот-д'Івуар), **Ліза Фріґатї (Lisa Frigati)** (Лікарня Тайгерберг і університет Стелленбош, Південна Африка), **Діана Гібб (Diana Gibb)** (Рада з медичних досліджень, Великобританія), **Ерік Ґомере (Eric Goemaere)** (Лікарі без кордонів, Південна Африка), **Нелеш Говендер (Nelesh Govender)** (Вітватерсрандський університет та Національний інститут інфекційних хвороб, Південна Африка), **Елісон Грант (Alison Grant)** (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Великобританія), **Нагалінґесваран Кумарасамї (Nagalingeswaran Kumarasamy)** (Госпіталь YRGCARE, Індія), **Давід Лалу (David Lalloo)** (Ліверпульська школа тропічної медицини, Великобританія), **Туй Лі (Thuy Le)** (Підрозділ з клінічних досліджень Оксфордського університету, В'єтнам), **Еміліо Летанг (Emilio Letang)** (Барселонський інститут глобального здоров'я та Інститут здоров'я м. Іфакара, Іспанія), **Доротї Мборї-Нґача (Dorothy Mbori-Ngacha)** (ЮНІСЕФ, Кенія), **Сайокі Мфінанґа (Sayoki Mfinanga)** (Центр медичних досліджень Мухімбілі, Національний інститут медичних досліджень, Об'єднана Республіка Танзанія), **Матьєу Начер (Mathieu Nacher)** (Університет Гвіана, Французька Гвіана), **Мухаймпунду Рїбакаре (Muhayimpundu Ribakare)** (Біомедичний центр Руанди, Руанда), **Кенлі Сїквезе (Kenly Sikwese)** (Консультативна рада Африканських громад, Замбія), **Нїні Тун (Nini Tun)** (Medical Action Myanmar, М'янма), **Хосе Е. Відаль (Jose E. Vidal)** (Інститут інфекційних хвороб Еміліо Рїбас і університет Сан-Паулу, Бразилія).

Повідомлення про виникнення особистої зацікавленості серед членів Групи з розробки настанов

Діана Гібб (**Diana Gibb**) та Сайокі Мфінанга (**Sayoki Mfinanga**) виступили в ролі основних експертів досліджень щодо формулювання рекомендацій у межах пакету догляду та лікування для осіб, котрі звертаються за медичною допомогою з пізньою стадією захворювання, у зв'язку з чим були виключені з процесу ухвалення рішень під час створення цих рекомендацій. Жодних інших конфліктів інтересів виявлено не було. Додаток 3 вичерпно описує процес уведення випадків виникнення особистої зацікавленості.

Представники агенцій Організації Об'єднаних Націй та інших партнерських організацій

Аде Факойя (**Ade Fakoya**) (Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія), Грег Гріне (**Greg Greene**) (Центри контролю та профілактики хвороб, США), Ікво Обохо (**Ikwo Oboho**) (Центри контролю та профілактики хвороб, США), Кармен Перез Казас (**Carmen Perez Casas**) (Міжнародна програма підвищення доступності діагностики, медикаментозного лікування та профілактики ВІЛ/СНІДу, малярії та туберкульозу в країнах, що розвиваються UNITAID, Швейцарія), Георг Сіберрі (**George Siberry**) (Офіс Глобального координатора США з питань протидії СНІДу, США).

Група, відповідальна за систематичний огляд

Натан Форд (**Nathan Ford**) (Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ), Чантал Мігоне (**Chantal Migone**) (консультант, Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ) та Зара Шуббер (**Zara Shubber**) (Королівський коледж Лондону, Великобританія).

Внесок у отримання доказових даних

Наніна Андерегг (**Nanina Anderegg**) (Бернський університет, Швейцарія), Серджіо Кармона (**Sergio Carmona**) (Національна санітарно-гігієнічна лабораторна служба, Південна Африка), Каді Ірвін (**Cadi Irvine**) (консультант, Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ), Мелані Марті (**Melani Marti**) (Департамент з імунізації, вакцин і біологічних препаратів, ВООЗ).

Зовнішня група експертів

Хав'єр Англарет (**Xavier Anglaret**) (Inserm - Французький національний інститут охорони здоров'я та медичних досліджень, Франція), Мохерндран Архарі (**Moherndran Archary**) (Лікарня короля Едуарда VIII, Південна Африка), Мозес Батеганья (**Moses Bateganya**) (Центри контролю та профілактики хвороб, США), Дейвід Бульвеа (**David Boulware**) (Міннесотський університет, Уганда), Серджіо Кармона (**Sergio Carmona**)

(Національна санітарно-гігієнічна лабораторна служба, Південна Африка), **Марцело Фрайтас (Marcelo Freitas)** (ICAP при Колумбійському університеті, Мозамбік), **Беатріз Грінштейн (Beatriz Grinstejn)** (Фонд Освальдо Круз, Бразилія), **Йозеф Ярвіс (Joseph Jarvis)** (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Великобританія та Партнерство з Гарвардським інститутом СНІДу в Ботсвані, Ботсвана), **Дейвід Мейя (David Meya)** (Університет Макерере, Кампала, Уганда), **Єрусалем Кебеде Негуссі (Eyerasalem Kebede Negussie)** (Міністерство охорони здоров'я, Ефіопія), **Даніель О'Браєн (Daniel O'Brien)** (Barwon Health, Австралія), **Хітер Полін (Heather Paulin)** (Центри контролю та профілактики хвороб, США), **Енді Прендергаст (Andy Prendergast)** (Лондонський університет королеви Марії, Великобританія), **Георг Сібєррі (George Siberry)** (Офіс Глобального координатора США з питань протидії СНІДу, США) та **Еві Юніхастуту (Evy Yunihastuti)** (Медичний факультет, Індонезійський університет, Індонезія).

Керівна група Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я

Мег Догерті (Meg Doherty), **Натан Форд (Nathan Ford)**, **Чантал Мігоне (Chantal Migone)**, **Мартіна Пентаззато (Martina Penazzato)**, **Марко Віторія (Marco Vitoria)** (Департамент з питань ВІЛ), **Йоххей Хамада (Yohhei Hamada)** (Глобальна програма по боротьбі з туберкульозом) та **Френк Лул (Frank Lule)** (Регіональне бюро ВООЗ, Африка).

Працівники та консультанти Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я

З боку ВООЗ надали допомогу в розробці настанов такі працівники та консультанти.

Аннабель Бедделі (Annabel Baddeley) (Глобальна програма по боротьбі з туберкульозом, ВООЗ), **Хайлєсус Гетахун (Haileyesus Getahun)** (Глобальна програма по боротьбі з туберкульозом, ВООЗ), **Лара Войнов (Lara Vojnov)** (Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ).

Джасмін Лойтеріо (Jasmin Leuterio), **Лорент Полейн (Laurent Poulain)**, **Даніло Сальвадор (Danilo Salvador)** та **Мехді Зоубайді (Mehdi Zoubeidi)** (Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ) надали адміністративну підтримку.

Загальна координація та укладання тексту

Натан Форд (Nathan Ford) і **Марко Віторія (Marco Vitoria)** (Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ) здійснювали координацію всього процесу розробки настанов за підтримки **Чантала Мігоне (Chantal Migone)** (Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ), під керівництвом **Мег Догерті (Meg Doherty)** та **Готтфрід Хірншалль (Gottfried Hirnschall)** (Департамент з питань ВІЛ, ВООЗ). **Хелен Байгрейв (Helen Bygrave)** (незалежний консультант, Великобританія) уклала текст настанов спільно з **Натаном Фордом (Nathan Ford)**.

Фінансування

Розробку цих настанов було підтримано декількома джерелами фінансування, наданого Департаменту з питань ВІЛ; найзначнішу частку становить фінансування, отримане в межах Надзвичайного плану президента США з боротьби зі СНІДом за договором співробітництва Центрів контролю та профілактики хвороб США.

КОРОТКИЙ ОГЛЯД ТА ВИСНОВКИ

2016 року ВООЗ опублікувала свої зведені настанови щодо застосування антиретровірусних (АРВ) препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Під час планового перегляду цих настанов ВООЗ усвідомила, що, оскільки антиретровірусна терапія (АРТ) нарощує свої масштаби й країнами приймається політика «лікування всіх», послуги з АРТ наразі потребують диференціації для надання адаптованих пакетів догляду та лікування людям, що живуть із ВІЛ, із різними клінічними потребами. До чотирьох визначених груп осіб належать (1) люди, котрі вперше чи повторно звертаються за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, (2) люди, котрі вперше чи повторно звертаються за медичною допомогою в задовільному з клінічної точки зору стані (3), люди, котрі, відповідно до клінічної картини, підпадають під категорію «осіб, стабільних на АРТ», та (4) люди, котрі приймають схему АРТ, на якій ізнають терапевтичної невдачі.

Ціллю цих настанов є надання рекомендацій, котрі б окреслювали підхід громадського здоров'я до ведення випадків осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції, та надання рекомендацій щодо часу початку антиретровірусної терапії (АРТ) для всіх людей, що живуть із ВІЛ. З ціллю розробки цих рекомендацій у березні 2017 року ВООЗ було скликано Групу з розробки настанов. Використовуючи доказові дані, згенеровані шляхом проведення двох систематичних оглядів, було запущено процес GRADE для визначення сильних сторін кожної рекомендації та якості отриманих доказів.

Перший набір рекомендацій охоплює конкретні потреби людей із пізньою стадією ВІЛ-інфекції та визначає пакет інтервенцій, націлених на зниження рівня ВІЛ-обумовленої захворюваності та смертності. ВООЗ рекомендує пропонувати пакет скринінгових тестів, профілактики, швидкого початку АРТ та посилені інтервенції із покращення прихильності всім людям, що живуть із ВІЛ, котрі звертаються за медичною допомогою з пізньою стадією захворювання. Це наполеглива рекомендація, котра стосується всіх популяцій та вікових груп. Більш детально окремі компоненти пакету лікування та попередження пізньої стадії ВІЛ-інфекції описано в Таблиці 1, сторінка 9 цих настанов. Ці настанови також містять алгоритм підтримки процесу ухвалення рішень щодо надання догляду та лікування особам із пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

Другий набір рекомендацій визначає, наскільки швидко слід розпочинати АРТ у контексті політики «лікування всіх», особливо за умови наявності ко-інфекцій. ВООЗ наполегливо рекомендує пропонувати швидкий початок АРТ людям, що живуть із ВІЛ, після підтвердження діагнозу та проведення клінічної оцінки. Швидкий початок АРТ визначається як початок впродовж семи днів із

моменту діагностування ВІЛ-інфекції. Більше того, ВООЗ наполегливо рекомендує початок АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ-інфекції, відштовхуючись від бажання та готовності особи відразу ж розпочинати АРТ, за винятком випадків, коли існують клінічні підстави відтермінувати початок лікування. Обидві зазначені рекомендації стосуються всіх популяцій та вікових груп. Особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції повинні розглядатися як пріоритетні в розрізі проведення клінічної оцінки та початку лікування.

Цільова аудиторія цих настанов здебільшого охоплює керівників програм із лікування та попередження ВІЛ національного рівня. ВООЗ, у свою чергу, несе відповідальність за адаптацію цих нових рекомендацій на рівні кожної окремої країни. Ці настанови є також актуальними для клініцистів та інших зацікавлених сторін, включно з людьми, що живуть із ВІЛ, організаціями громадянського суспільства національного рівня, партнерами з реалізації, неурядовими організаціями та спонсорами програм із лікування та попередження ВІЛ державного та міжнародного рівня.

Рекомендації

Лікування пізньої стадії ВІЛ-інфекції

Пакет інтервенцій, включно зі скринінговими тестами, інтервенціями з лікування та/або профілактики основних опортуністичних інфекцій, швидкого початку АРТ та інтервенціями з підтримання та сприяння прихильності, повинен пропонуватися всім, хто звертається за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

(Наполеглива рекомендація, доказові дані середнього рівня якості)

Швидкий початок антиретровірусної терапії

Швидкий початок АРТ повинен бути запропонований усім людям, що живуть із ВІЛ, після здійснення підтверджувального діагностування ВІЛ і проведення клінічної оцінки.

(Наполеглива рекомендація: доказові дані високого рівня якості для дорослих та підлітків; доказові дані низького рівня якості для дітей)

а Швидкий початок визначається як початок впродовж семи днів із моменту діагностування ВІЛ-інфекції; особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції повинні розглядатися як пріоритетні в розрізі проведення клінічної оцінки та початку лікування.

Початок АРТ повинен пропонуватися безпосередньо в день діагностування ВІЛ-інфекції, відштовхуючись від готовності особи відразу ж розпочинати АРТ.

(Наполеглива рекомендація: доказові дані високого рівня якості для

Заява щодо найкращих практик

Початок АРТ повинен відповідати наскрізним принципам догляду та лікування, націленим на задоволення потреб особи. Принципи догляду та лікування, націлені на задоволення потреб особи, повинні бути сконцентрованими на задоволенні потреб охорони здоров'я, орієнтованими на бачення та очікування людей і громад, поважаючи гідність та честь усіх і кожного, особливо найбільш уразливих верств, та сприяти залученню осіб і сімей та їхній підтримці у відігранні активної ролі у власному лікуванні завдяки наданню інформації для ухвалення ними свідомих рішень.

Рекомендація «лікування всіх» (АРТ для всіх людей, що живуть із ВІЛ, незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4) підтримує ідею швидкого початку АРТ, включно з початком у день діагностування, за умови відсутності клінічних протипоказань. Особи без протипоказань до швидкого початку АРТ повинні бути повноцінно поінформовані щодо переваг АРТ, після чого їм пропонується швидкий початок АРТ, включно з варіантом початку в день діагностування ВІЛ. Швидкий початок АРТ є особливо важливим для осіб із дуже низькими показниками кількості лімфоцитів CD4, для котрих ризик смерті визначається як високий. З іншого боку, примусовий початок АРТ у день постановки діагнозу є недопустимим, натомість особі потрібно надати підтримку в ухваленні інформованого рішення щодо того, коли розпочинати АРВ-терапію.

1. ВСТУП

1.1 Цілі

Цілі цих настанов охоплюють:

- надання оновлених клінічних рекомендацій, які базуються на доказових даних, котрі окреслювали би підхід громадського здоров'я до ведення випадків осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції, з основним акцентом на системах охорони здоров'я, які характеризуються обмеженою спроможністю та ресурсами; і
- надання рекомендацій щодо швидкого початку антиретровірусної терапії (АРТ) для всіх людей, що живуть із ВІЛ, включно з початком АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ-інфекції.

1.2 Цільова аудиторія

Ці настанови найбільшою мірою розроблялися для використання керівниками програм із лікування та попередження ВІЛ національного рівня. Також вони будуть корисними для такої аудиторії:

- люди, що живуть із ВІЛ, та організації місцевих громад;
- національні консультаційні ради з питань лікування та попередження інфікування ВІЛ;
- керівники програм із лікування туберкульозу національного рівня;
- клініцисти та інші медичні працівники;
- керівники національних лабораторних служб; і
- міжнародні та багатосторонні агенції та організації, котрі надають фінансову та технічну допомогу для впровадження програм із лікування та попередження ВІЛ у країнах із низьким та середнім рівнем доходів.

1.3 Керівні принципи

Викладені нижче принципи використовувалися для інформованої розробки цих настанов, ними ж слід керуватися й при реалізації рекомендацій.

- Ці настанови повинні сприяти реалізації Цілей сталого розвитку шляхом досягнення ключових цілей із подолання ВІЛ глобального та національного масштабу.
- Ці настанови ґрунтуються на підході громадського здоров'я до сприяння більш масштабному використанню антиретровірусних (АРВ) препаратів у континуумі профілактики та лікування ВІЛ-інфекції.

- Реалізація цих настанов повинна супроводжуватись всеможливими зусиллями з дотримання та захисту прав людей, котрі потребують доступу до послуг із ВІЛ, включно з отриманням інформованої згоди, попередженням стигми та дискримінації під час надання послуг та сприянням гендерній рівності.
- Реалізація рекомендацій, які містяться в цих настановах, повинна бути інформованою, а саме – повинна брати до уваги місцевий контекст, включно з епідеміологічною ситуацією щодо ВІЛ-інфекції та поширеністю інших супутніх захворювань, доступністю ресурсів, розумінням структури охорони здоров'я та її спроможностей і очікуваної економічної ефективності.

Методи розробки цих настанов викладено в Додатку 2.

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ СМЕРТНОСТІ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ СЕРЕД ОСІБ, ЯКІ ЗВЕРТАЮТЬСЯ ЗА МЕДИЧНОЮ ДОПОМОГОЮ НА ОСТАННІХ СТАДІЯХ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

2.1 Загальна інформація та обґрунтування

За останнє десятиліття тягар захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, зменшився, оскільки збільшився доступ до АРТ. Починаючи з 2003 року, кількість людей, котрі щорічно помирають від станів, пов'язаних зі СНІДом, знизилася на 43%, і вже 2015 року показник СНІД-асоційованої смертності склав 1.1 мільйона (1). Таке зниження головною мірою є результатом розширення доступу до АРТ та обрання підходу, націленого на початок лікування осіб якомога раніше (2); тим не менш, зниження рівнів СНІД-асоційованої смертності перестало бути стрімким за останні три роки, натомість спостерігається стабільність досягнутого показника (1).

2015 року ВООЗ було рекомендовано людям, що живуть із ВІЛ, розпочинати АРТ незалежно від клінічного та імунного статусу, й більшість настанов національного рівня перейняли таку рекомендацію (3). Такий зсув у бік більш раннього початку АРТ, спільно з покращенням доступу до лікування та тестування на ВІЛ, сприяв загальному покращенню стану здоров'я з початком прийому АРТ (4), що в більшості закладів можна помітити завдяки поступовому підвищенню медіани показника кількості лімфоцитів CD4 на початку прийому АРТ (5).

Незважаючи на такий поступ, близько половини людей, що живуть із ВІЛ, продовжують вперше чи повторно звертатися за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції – із показником кількості лімфоцитів CD4 < 200 клітин/мм³ чи на 3 або 4 клінічній стадії захворювання за класифікацією ВООЗ (6). Особи, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції, перебувають у групі високого ризику смерті навіть після початку АРТ,

причому такий ризик збільшується зі зниженням показника кількості лімфоцитів CD4, особливо за умов показника кількості лімфоцитів CD4<100 клітин/мм³ (7-9). Пізня стадія ВІЛ-інфекції є також пов'язаною з більш високими витратами на охорону здоров'я (10).

Ініціатива розширення охоплення АРТ також виграла від підходу громадського здоров'я, у межах якого наголос ставиться на стандартизовані, спрощені протоколи лікування на ряду з децентралізацією, інтеграцією та розподілом функцій із підтримки надання послуг (11). Станом на сьогодні надання послуг у межах підходу громадського здоров'я в умовах обмежених ресурсів вже забезпечило певну диференціацію щодо того, як АРТ надається особам із відмінними клінічними потребами. У Зведених настановах ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції від 2016 року (надалі – Зведені настанови ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року) виділено чотири групи людей з особливими потребами:

- люди, котрі вперше чи повторно звертаються за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції (3 чи 4 клінічна стадія захворювання відповідно до класифікації ВООЗ і/або CD4<200 клітин/мм³); такі особи можуть бути наївними відносно прийому АРТ чи мати історію переривання терапії;
- люди, котрі вперше чи повторно звертаються за медичною допомогою в задовільному з клінічної точки зору стані (відсутність 3 або 4 клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ і/або показник кількості лімфоцитів CD4>200 клітин/мм³); такі особи можуть бути наївними відносно прийому АРТ чи мати історію переривання терапії;
- люди, котрі, відповідно до клінічної картини, підпадають під категорію «осіб, стабільних на АРТ»;¹ і
- особи, котрі приймають схему АРТ, на якій зазнають терапевтичної невдачі.

Для кожної з зазначених категорій осіб послуги повинні диференціюватися, що дозволить забезпечити підхід до надання АРТ, націлений на задоволення потреб особи, у межах підходу громадського здоров'я. Люди, котрі підпадають під категорію «особа, стабільна на АРТ», із супресією вірусного навантаження,

¹ Визначення ВООЗ ізвучить наступним чином: отримує АРТ протягом щонайменш 12 місяців, відсутність небажаних явищ, пов'язаних з прийомом препаратів, котрі б потребували періодичного моніторингу, відсутність поточних супутніх захворювань, хороше розуміння прихильності та доказів терапевтичного успіху (два послідовних тести, які засвідчують невизначальний рівень вірусного навантаження або, за відсутності можливості моніторингу рівня вірусного навантаження, підвищення показника кількості лімфоцитів CD4 або показник кількості лімфоцитів CD4, що перевищує 200 клітин/мм³) та підтвердження прихильності об'єктивним способом.

мають змогу контактувати з системою медичного нагляду рідше й отримувати запаси АРТ на триваліший період часу.

Серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції більш інтенсивне подальше медичне спостереження та пакет інтервенцій можуть допомогти зі зниженням рівня захворюваності та смертності в цій уразливій групі.

Ці настанови роблять найбільший наголос на людях, котрі звертаються за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції. До цієї категорії належать особи, котрі звертаються за медичною допомогою вперше після діагностування ВІЛ-інфекції і особи, котрі раніше розпочинали АРТ і зараз повертаються в систему медичного нагляду після переривання АРВ-терапії.

Зведені настанови ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року містять декілька рекомендацій щодо підтримки попередження інфікування, діагностики та лікування серед осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції. Тим не менш, ухвалення таких рекомендацій є досить неоднорідним. Цілі цих настанов охоплюють надання клінічних рекомендацій, які базуються на доказових даних, котрі окреслювали би підхід громадського здоров'я до ведення випадків осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції, з основним акцентом на системах охорони здоров'я, які характеризуються обмеженою спроможністю та ресурсами.

2.2 Визначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції

Консенсусу щодо визначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції (див. таблицю з сірою заливкою нижче) було досягнуто під час нарад із вироблення експертної думки впродовж процесу розробки Зведених настанов ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року (6). Це визначення використовувалося впродовж усього процесу написання рекомендацій щодо ведення випадків пізньої стадії ВІЛ-інфекції в дорослих. Для дітей Група з розробки настанов підготувала розширене визначення, котре полягає у твердженні, що «всі діти до п'яти років повинні розглядатися як такі, у яких є пізня стадія ВІЛ-інфекції станом на момент звернення за медичною допомогою». Таке визначення дозволяє визнати той факт, що більшість дітей до п'яти років з'являються в системі надання медичної допомоги з імуносупресією (12) та характеризуються підвищеним ризиком прогресування захворювання та смертності незалежно від їхньої клінічної картини та стану імунної системи (13). Більше того, різні думки щодо залежного від віку показника кількості лімфоцитів CD4 для дітей до п'яти років, який би свідчив про важку імуносупресію, ускладнює визначення імуносупресії на основі показника кількості лімфоцитів CD4.

Визначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції

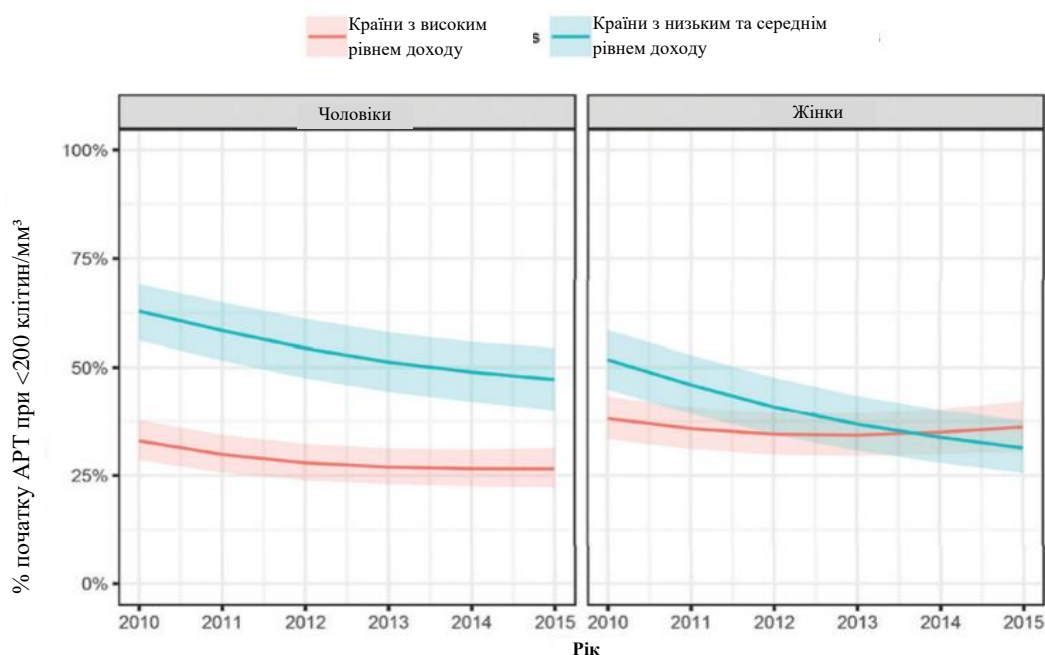
Для дорослих, підлітків і дітей віком понад п'ять років пізня стадія ВІЛ-інфекції визначається як показник кількості лімфоцитів $CD4 < 200$ клітин/мм³ або 3 чи 4 клінічна стадія захворювання відповідно до класифікації ВООЗ.

Усі діти до п'яти років, що живуть із ВІЛ, вважаються такими, у яких пізня стадія ВІЛ-інфекції.

2.3 Тягар пізньої стадії ВІЛ-інфекції

Частка осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції, протягом останніх п'яти років залишається доволі незмінною, хоча кількість людей, котрі отримують АРТ у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, зростає за цей період майже вдвічі (1). Як демонструють нещодавні оцінки, приблизно 30-40% людей, що живуть із ВІЛ, котрі розпочинають АРТ у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, досягають показника кількості лімфоцитів $CD4$ менше 200 клітин/мм³, а 20% характеризуються рівнем $CD4$ менше 100 клітин/мм³ (14, 15); в умовах деяких країн приблизно половина людей звертається за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції (Малюнок 1) (16). Існують також окремі випадки, коли люди з пізньою стадією ВІЛ-інфекції тимчасово переривають прийом АРТ і повертаються до системи медичного нагляду через певний період часу без отримання лікування, коли їхній показник кількості лімфоцитів $CD4$ різко знижується, й у них можуть розвиватися клінічні симптоми. Результати досліджень дозволяють зробити висновок, що близько 25% людей переривають лікування на певному етапі після початку АРТ, причому такий період перерваного лікування коливається від декількох днів до понад шести місяців (17, 18). Одне з досліджень, виконаних у Південній Африці, з'ясувало, що 19% осіб, котрі поступають до лікарні з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, у минулому мають досвід початку й переривання АРВ-терапії, ще ж 21% поступлень припадає на людей, котрі отримують АРТ і не досягають супресії вірусного навантаження (19).

Малюнок 1. Частка людей із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, котрі розпочинають АРТ, з розбивкою за статтю та рівнем доходу країни, 2010-2015



Результати взято з досліджень, до яких було залучено 951 855 дорослих із 55 країн у межах використання умовних даних за відсутності фактичних. Забарвлені кольором ділянки належать до 95% довірчого інтервалу. Джерело: leDEA/COHERE-WHO Collaboration (20).

Основні чинники смертності серед дорослих із пізньою стадією ВІЛ-інфекції у глобальному вимірі охоплюють туберкульоз (ТБ), серйозні бактеріальні інфекції, криптококовий менінгіт, токсоплазмоз та пневмоцистну пневмонію (*pneumocystis jirovecii pneumonia*). Серед дітей основними причинами смертності є туберкульоз, серйозні бактеріальні інфекції, пневмоцистна пневмонія, діарейні захворювання, недостатність або порушення харчування та виснаження (кахексія) (9, 21, 23).

Туберкульоз

Туберкульоз є причиною номер один щодо захворюваності та смертності серед людей, що живуть із ВІЛ (24), адже на нього 2015 року припала одна третя приблизно 1.1 мільйона людей, котрі померли від станів, пов'язаних зі СНІДом, у світовому масштабі, причому більшість смертей, пов'язаних із туберкульозом, (200 000 випадків) мали місце саме серед чоловіків (25). Окрім цього туберкульоз також залишається основним чинником ВІЛ-асоційованої госпіталізації серед дорослих і дітей, що живуть із ВІЛ, по всьому світу (26). Діти молодшого віку, що живуть із ВІЛ, входять до групи особливо високого ризику прогресування захворювання до туберкульозу після первинного інфікування (27, 28). Зведені настанови ВОЗ із АРВ-препаратів від 2016 року

підсумовують рекомендації ВООЗ із попередження інфікування, діагностики та лікування туберкульозу серед людей, що живуть із ВІЛ (29).

Серйозні бактеріальні інфекції

Особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції часто мають серйозні бактеріальні інфекції, включно з інфекціями кровоносної, дихальної, центральної нервової системи та кишково-шлункового тракту (30).

Тягар рівня смертності та захворюваності, котрий припадає на долю серйозних бактеріальних інфекцій, недостатньо досліджений, зокрема через брак належних діагностичних спроможностей. За оціночними даними, серйозні бактеріальні інфекції стають причиною більш ніж третини госпіталізацій серед дорослих і дітей, що живуть із ВІЛ, по всьому світу (21). Профілактика ко-тримоксазолом (триметоприм сульфаметаксозол) забезпечує захист від деяких, хоча й не всіх, серйозних бактеріальних інфекцій, а в настановах ВООЗ рекомендується забезпечувати пожиттєву профілактику лікарським засобом ко-тримоксазол усім людям, котрі живуть із ВІЛ, незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4, в умовах, де серйозні бактеріальні інфекції чи малярія характеризуються значною поширеністю. Зростаюча резистентність до антибактеріальних препаратів здатна ускладнити лікування людей, котрі мають серйозні бактеріальні інфекції.

Криптококовий менінгіт

Кількість нових випадків криптококового менінгіту залишається значною, незважаючи на розширене охоплення АРВ-терапією (31). Оціночні дані нещодавнього огляду (32) запевняють, що за 2014 рік у світі мало місце 223 100 випадків криптококового менінгіту, при цьому 73% випадків зареєстровано в країнах на південь від Сахари; всесвітній показник смертності від криптококового менінгіту за тими ж оціночними даними сягнув 181 100. Криптококовий менінгіт є основним чинником смертності серед госпіталізованих дорослих, що живуть із ВІЛ, адже на нього припадає 15-20% смертей серед дорослого населення (21, 33), хоча серед дітей, що живуть із ВІЛ, він є менш поширеним (34). Зведені настанови ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року підсумовують рекомендації ВООЗ із попередження інфікування, діагностики та лікування криптококового менінгіту. Превентивна терапія («терапія на випередження») для асимптоматичних осіб, позитивних на криптококовий антиген, є основною стратегією попередження інфікування криптококовим менінгітом (29).

Пневмоцистна пневмонія (*pneumocystis jirovecii pneumonia*)

Пневмоцистна пневмонія є основною причиною смертності серед госпіталізованих дорослих (13%) і дітей (29%), що живуть із ВІЛ (21). Тим не менш, всесвітній тягар захворюваності та смертності, котрий припадає на пневмоцистну пневмонію, недостатньо досліджений через те, що в більшості

країн бракує належних діагностичних спроможностей. Це підкреслює потребу в більш точних та реалістичних для широкого використання діагностичних підходах та покращеному доступі до ко-тримоксазолу та АРТ.

Токсоплазмоз

Церебральний токсоплазмоз є найбільш поширеним чинником обширних ушкоджень головного мозку серед дорослих, що живуть із ВІЛ, котрі не отримують ко-тримоксазол. Токсоплазмоз – це поширена серед осіб, що живуть із ВІЛ, протозойна інфекція, причому поширеність цієї ко-інфекції є особливо високою в країнах на південь від Сахари (45%), Латинської Америки та Карибського басейну (49%), а також Північної Африки та Близького сходу (61%) (35). Особи з латентною інфекцією токсоплазмозу перебувають у групі ризику розвитку церебрального токсоплазмозу, коли їхній рівень CD4 опускається нижче 200 клітин/мм³. Діагностика церебрального токсоплазмозу потребує наявності обладнання, яке використовує методи візуалізації, як-от комп'ютерні томограми, а таке обладнання дуже рідко є доступним у більшості країн на південь від Сахари, що, в свою чергу, призводить до того, що знання про тягар захворюваності є обмеженими. Приблизно 15% госпіталізованих дорослих, що живуть із ВІЛ, смертність яких асоційована зі станами, пов'язаними зі СНІДом, помирають саме від церебрального токсоплазмозу (21). Хвороби очей і легень також можуть розвиватися в умовах як наявності, так і відсутності супутнього енцефаліту (36). Варіанти можливої стратегії лікування охоплюють високу дозу лікарського засобу ко-тримоксазол чи схеми, основою яких є перімітамін (плюс сульфадіазин чи кліндаміцин плюс фолінова кислота), котрі в сенсі безпеки та ефективності є еквівалентами; тим не менш, ко-тримоксазол є широко доступним в умовах обмежених ресурсів (37).

Цитомегаловірус

Цитомегаловірусна інфекція – це системна вірусна інфекція, котра зазвичай проявляється як цитомегаловірусний ретиніт серед осіб зі значно послабленою імунною системою; відповідно до наявних даних, поширеність цитомегаловірусного ретиніту є найвищою в Азії і видається досить низькою в Африці (38). Серед дітей цитомегаловірус є чинником розвитку цитомегаловірусного пневмоніту, а немовлята, котрі мають контакт із ВІЛ-інфекцією, характеризуються вищим рівнем захворюваності на присутній при народженні цитомегаловірус (39). Оскільки цитомегаловірус є системною інфекцією, покращення доступу до ранньої діагностики та фінансово доступного, системного перорального лікування валганцикловіром є пріоритетом номер один.

Інші чинники

Інші грибкові інфекції, зокрема гістоплазмоз і таларомікоз, є пов'язаними з пізньою стадією ВІЛ-інфекції у межах окремих географічних територій.

Гістоплазмоз є системною грибковою інфекцією з надзвичайно високим рівнем поширеності в Центральній і Південній Америці, де він може перетворюватися на чинник СНІД-асоційованої смертності номер один (40). Брак простих діагностичних тестів обмежує знання щодо тягаря захворювання.

Таларомікоз (раніше відомий як пеніцильоз) є системним мікозом, котрий є ендемічним у багатьох країнах Південно-Східної Азії, включно з частинами Китаю та Індії, і є основною причиною ВІЛ-асоційованої смертності, особливо серед осіб із показником кількості лімфоцитів $CD4 < 100$ клітин/мм³ (41, 42). Непролікована дисемінована інфекція зазвичай закінчується летально, і навіть за умови надання належної терапії рівні смертності серед госпіталізованих осіб сягають 30% (41, 42). Результати нещодавно проведеного у В'єтнамі рандомізованого клінічного дослідження (43) демонструють, що рівень смертності серед осіб, котрі отримували терапію лікарським засобом амфотерицин В, була вдвічі меншою, ніж серед осіб, котрі отримували терапію ітраконазолом (11.3% проти 21.0%); амфотерицин В був також пов'язаний із кращою клінічною відповіддю, фунгіцидною дією та меншою кількістю ускладнень основного захворювання, з чого можна зробити висновок, що амфотерицин В повинен стати доступним для людей, що живуть із ВІЛ та мають інфекцію таларомікозу.

Інші чинники смертності серед осіб із пізньою стадією захворювання, котрі є менш поширеними й детально не розглядаються у цих настановах, охоплюють саркому Капоші, кишково-шлункові інфекції та порушення функції нирок.

2.4 Роль визначення рівня CD4 у виявленні та лікуванні осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

Зведені настанови ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року рекомендують розпочинати АРТ незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4 і зазначають, що варто припинити використовувати рівень лімфоцитів CD4 для моніторингу відповіді на АРТ у країнах, де є можливим рутинний моніторинг рівня вірусного навантаження й люди, котрі приймають АРТ, у більшості випадків належать до категорії «осіб, стабільних на АРТ» (29). Тим не менш, визначення рівня CD4 на початковому етапі залишається важливим для всіх людей, що живуть із ВІЛ (44). Покладатися виключно на визначення клінічної стадії захворювання не можна, адже так існує ризик невиявлення значної кількості людей, що живуть із ВІЛ, із важкою імунною супресією. Дослідження, проведене в Кенії, Малаві, Уганді та Зімбабве, продемонструвало, що майже половину осіб із рівнем лейкоцитів $CD4 < 100$ клітин/мм³ було

класифіковано як таких, у котрих 1 чи 2 клінічна стадія захворювання відповідно до класифікації ВООЗ (45). Таким чином, виявлення осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, котрі відповідають критеріям отримання окремих елементів пакету догляду та лікування, вимагає визначення рівня CD4. На додачу до цього, визначення імунного статусу людей, котрі за вірусологічними критеріями зазнають вірусологічної невдачі, може бути корисним у сенсі інформування процесу ухвалення рішень.

2.5 Надання пакету догляду та лікування задля зниження рівня смертності та захворюваності серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

Рекомендація

Пакет інтервенцій, включно зі скринінговими тестами, інтервенціями з лікування та/або профілактики основних опортуністичних інфекцій, швидкого початку АРТ та інтервенцій із підтримання та сприяння прихильності, повинен пропонуватися всім, хто звертається за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

(Наполеглива рекомендація, доказові дані середнього рівня якості)

Обґрунтування та додаткова аргументація

Для того, щоби взяти під контроль основні чинники захворюваності та смертності серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, а саме туберкульоз, серйозні бактеріальні інфекції, криптококовий менінгіт та церебральний токсоплазмоз (9, 21), Зведені настанови ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року рекомендують декілька індивідуальних інтервенцій, націлених на зниження рівня захворюваності та смертності серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції (29). Такі інтервенції, які підсумовано в Таблиці 1 нижче, включають профілактику ко-тримоксазолом, профілактику туберкульозу, використання тесту Xpert® МТВ/RIF (молекулярний аналіз на предмет виявлення мікобактерії туберкульозу/резистентності до рифампіцину на основі нуклеїнової кислоти) для діагностики туберкульозу серед осіб із клінічними проявами, використання ліпоарабіномананового тесту бокового зсуву – тест сечі на туберкульоз (LF-LAM) для осіб із симптомами, які дозволяють запідозрити туберкульоз, і рівень лімфоцитів CD4 котрих становить <100 клітин/мм³ або котрі є важко хворими, а також скринінгу на криптококовий антиген для осіб із показником кількості лімфоцитів CD4<100 і профілактичної протигрибкової терапії для осіб, тест крові котрих є позитивним на предмет криптококового антигену.

Під час системного огляду було виявлено два рандомізовані клінічні дослідження пакетів інтервенцій, націлених на осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції (45, 46).

У межах першого клінічного випробування (REMSTART), що проводилося в Об'єднаній Республіці Танзанія і Замбії, було рандомізовано 1999 АРТ-наївних дорослих, що живуть із ВІЛ, із показником кількості лімфоцитів CD4 < 200 клітин/мм³ для отримання посиленого лікування та догляду в умовах закладів охорони здоров'я зі скринінгом сироватки крові на криптококовий антиген, профілактичним протигрибковим лікуванням для осіб, тест крові котрих був позитивним на предмет криптококового антигену, та додатковою підтримкою на рівні громади в порівнянні зі стандартом догляду та лікування (46). АРТ було розпочато протягом приблизно двох тижнів для всіх учасників клінічного випробування (із відтермінуванням на два тижні серед осіб, у котрих діагностовано туберкульоз). Додаткова підтримка на рівні громади полягала у візиті спеціального навченого немедичного працівника, котрий отримує фіксовану ставку, додому чи в заклад на рівні громади раз на тиждень. Такий немедичний працівник надавав АРТ на рівні громади, забезпечував підтримання та сприяння прихильності, а також здійснював моніторинг учасників клінічного випробування на предмет ознак і симптомів токсичності лікарських засобів чи розвитку нових симптомів. Обидві групи пройшли поглиблені скринінгові дослідження на туберкульоз із використанням тесту Xpert® MTB/RIF незалежно від симптомів на початковому рівні (в Об'єднаній Республіці Танзанія повторне тестування на туберкульоз проводилося через 6-8 тижнів після початку АРТ за допомогою тесту Xpert® MTB/RIF незалежно від симптомів). У межах цього клінічного випробування було використано комбінацію чотирьох коротких візитів спеціального навченого немедичного працівника додому чи в заклад на рівні громади й скринінгу на криптококовий антиген, після чого проводилося лікування криптококової антигенемії, що дозволило знизити рівень смертності серед осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції, на 28% (рівень смертності склав 13% у групі впровадження інтервенції проти 18% у групі, котра отримувала стандартне лікування). За шість місяців у групі впровадження інтервенції спостерігалася тенденція до покращеної АРТ-прихильності в порівнянні із групою, де застосовувався стандарт лікування (відносний ризик (ВР) 1.05, 95% ДІ 1.00-1.10), однак після 12 місяців прийому АРТ жодної різниці зареєстровано не було.

До другого клінічного випробування (REALITY) було залучено 1805 переважно дорослих осіб, що живуть із ВІЛ, із показником кількості лімфоцитів CD4 на рівні < 100 клітин/мм³ (медіана показника кількості лімфоцитів CD4 становила 36 клітин/мм³, а половина учасників характеризувалася 1 чи 2 клінічною стадією захворювання за класифікацією ВООЗ) із Кенії, Малаві, Уганди та Зімбабве (45). Усім учасникам було проведено скринінгове дослідження на активний туберкульоз на етапі включення в клінічне дослідження з використанням контрольного переліку симптомів із аналізом мокроти й рентгенографією грудної клітки за умови наявності симптомів. Учасників клінічного випробування було рандомізовано в групу стандарту догляду та

лікування (ко-тримоксазолом) відповідно до положень національних настанов чи групу інтенсивної профілактики (12 тижнів флюконазолу (100 мг один раз на день), 12 тижнів комбінованого препарату з фіксованою дозою – ко-тримоксазол (800 + 160 мг) + ізоніазід (300 мг) + піридоксин (25 мг) у формі однієї таблетки з лінією розламу один раз на день, п'ять днів по 500 мг азитроміцину один раз на день і однократний прийом 400 мг альбендазолу).

Вказані дози було вдвічі знижено для дітей у віці 5-12 років (за виключенням альбендазолу). Прийом усіх препаратів розпочинався одночасно, а початок АРТ пропонувався безпосередньо в той ж день, коли і пакет профілактики. Скринінговий аналіз на криптококовий антиген планово не виконувався. Через 12 тижнів прийом флюконазолу припинявся і продовжувався прийом ко-тримоксазолу (Малаві) чи комбінованого препарату з фіксованою дозою (інші країни) у групі інтенсивної профілактики; для групи стандарту догляду та лікування або продовжували ко-тримоксазол або здійснювався перехід на комбінований препарат з фіксованою дозою.

Використання ізоніазиду + піридоксину понад 12 тижнів відповідає національним настановам із профілактичної терапії ізоніазидом. Учасники клінічного випробування, котрі вже отримували чи потребували протимікробної терапії чи профілактики, отримували її за межами рандомізації, інші ж профілактичні заходи здійснювалися відповідно до рандомізації.

У межах цього клінічного випробування станом на початок АРТ посилений пакет профілактики спромігся знизити рівень смертності на 27% (з 12.2% до 8.9%) за 24 тижні. Показник смертності від криптококової інфекції було знижено значною мірою з 1.5% до 0.4%, а рівень смертності від невстановлених причин (більшість осіб помирали вдома) з 6.0% до 3.8%. Кількість нових випадків туберкульозу було знижено на 28%, криптококової інфекції – на 62%, а рівень госпіталізації на – 17% у групі інтенсивної профілактики в порівнянні з групою стандарту догляду та лікування. Необхідність приймати більшу кількість таблеток на добу (три таблетки у день 1, дві таблетки у дні 2-5 і одну таблетку під час наступного прийому) не мала негативного впливу на рівень вірусної супресії, який був однаковим у обох групах. Не було зареєстровано жодної відмінності в розвитку серйозних небажаних явищ. Більшість випадків смерті в межах цього клінічного дослідження мали місце впродовж перших трьох тижнів, що продемонструвало цінність ранньої профілактики для осіб із пізньою стадією захворювання. Економічний аналіз дозволяє зробити висновок, що посилена профілактика є економічно ефективною фактично для всіх країн із обмеженими ресурсами.

Загалом Група з розробки настанов розцінила ці два рандомізовані клінічні випробування як джерела доказових даних середнього рівня якості щодо загального підходу до надання пакету цільових інтервенцій зі зниження рівня смертності та захворюваності серед осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції в країнах на південь від Сахари. Тим не менш, Група з розробки настанов була занепокоєна щодо доступних

доказових даних на підтримку конкретних інтервенцій, оцінку котрих було здійснено в межах клінічних випробувань. Хоча серйозні бактеріальні інфекції визнаються поширеним чинником ВІЛ-асоційованої захворюваності та смертності, яку часто випускають з уваги, Група з розробки настанов не досягнула висновку, що наразі існує достатня кількість доказових даних для того, щоби рекомендувати включити додаткові антибіотики широкого спектру дії (500 мг азитроміцину один раз на день протягом п'яти днів) у пакет чи для того, щоби заявити, що не чітко зрозумілі переваги цього конкретного компоненту пакету клінічного випробування REALITY (неможливість простежити чітку взаємозалежність зниження рівня смертності зі зниженням рівня бактеріальні інфекції) не переважають занепокоєння щодо потенційного розвитку резистентності до антимікробних препаратів. Тим не менш, Група з розробки настанов визнала важливість подальшої оцінки ролі антибіотиків у попередженні смертності від серйозних бактеріальних інфекцій серед осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції.

Рутинне використання первинної профілактики криптококової інфекції флюконазолом серед дорослих, підлітків і дітей із пізньою стадією ВІЛ-інфекції також не було включено як обов'язковий компонент пакету. Занепокоєння стосовно такого підходу охоплюють вартість, розвиток резистентності до флюконазолу та потребу в уникненні його використання через занепокоєння щодо питань безпеки для плоду серед жінок дітородного віку, котрі можуть не використовувати належної контрацепції. Тим не менш, в умовах тих країн, де скринінгові дослідження на криптокок не є доступними чи результати може бути затримано, профілактика флюконазолом може запропонувати програмні переваги після виключення вагітності в умовах доведеного зниження рівня смертності та кількості нових випадків криптококової інфекції (47). Оновлені настанови ВООЗ щодо ведення випадків криптококової інфекції, які буде опубліковано пізніше, 2017 року, переглянуть цю рекомендацію більш глибоко.

Група з розробки настанов надала рекомендацію щодо того, що пакет скринінгового дослідження на предмет опортуністичних інфекцій, профілактики опортуністичних інфекцій, превентивної терапії флюконазолом для тих, результат тесту на криптококовий антиген котрих є позитивним і хто не має жодних симптомів менінгіту, та посилені інтервенції з покращення прихильності повинні пропонуватися всім, хто звертається за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, на додачу до швидкого початку АРТ відповідно до нової рекомендації, викладеної у Розділі 3. Пакет повинен складатися з ключових видів діагностики, скринінгових досліджень, профілактики та інтервенцій із покращення прихильності, визначених у рекомендаціях, розроблених у межах Зведених настанов ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року (29). Інтенсифіковане підтримання та сприяння прихильності дозволяє отримати переваги особам із пізньою стадією ВІЛ-інфекції; така підтримка може забезпечуватися на етапі діагностики та початку АРТ та під час звернень у зв'язку з загостренням хвороби під час госпіталізації

та виписки з лікарні (46). ВООЗ наразі наполегливо рекомендує інтервенції з підтримання та сприяння прихильності для осіб, котрі отримують АРТ (29). Особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції з більшою ймовірністю отримуватимуть більшу кількість таблеток на добу під час лікування гострої стадії опортуністичних інфекцій і під час планової профілактики, а також можуть мати значні фізичні обмеження щодо відвідувань поліклініки; серед таких осіб опортуністичні інфекції впливають на центральну нервову систему, в зв'язку з чим енцефалопатія, пов'язана з ВІЛ, центральну нервову систему, в зв'язку з чим енцефалопатія, пов'язана з ВІЛ, центральну нервову систему, у зв'язку з чим енцефалопатія, пов'язана з ВІЛ, може створювати додаткові проблеми із сприйняттям та запам'ятовуванням посилів щодо прихильності.

Таким чином, варто розглянути адаптований підхід до надання підтримки в лікуванні, включно з варіантом подальшого спостереження вдома чи в закладі на рівні громади. Також необхідно впроваджувати раннє відстеження будь-кого, хто не приходить на прийом у поліклініку. Використання комбінованих препаратів із фіксованою дозою рекомендовано як один зі способів покращення прихильності, а таблетки комбінованого препарату з фіксованою дозою ко-тримоксазолу, піридоксину та ізоніазиду, який застосовувався у клінічному випробуванні REALITY, нещодавно було додано до Зразкового переліку основних лікарських засобів ВООЗ.

Компоненти пакету для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

Таблиця 1 підсумовує пакет інтервенцій зі Зведених настанов ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року, який повинен пропонуватися всім, хто звертається за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції. Додаток 1 містить детальний опис рекомендацій.

Таблиця 1 Компоненти пакету догляду та лікування для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

	Інтервенція	Показник кількості лімфоцитів CD4	Дорослі	Підлітки	Діти
Діагностика	Аналіз харкотиння за допомогою Xpert® MTB/RIF як пріоритетний тест для діагностики туберкульозу серед осіб із клінічними проявами	Будь-який	Так	Так	Так

	LF-LAM для діагностики туберкульозу серед осіб із симптомами та ознаками туберкульозу	≤ 100 клітин/мм ³ або за будь-якого показника кількості лімфоцитів CD4, якщо особа є важко хворою	Так	Так	Так
	Скринінг на криптококовий антиген	≤ 100 клітин/мм ³	Так	Так	Ні
Профілактики та превентивне лікування римоксазолом	Профілактика котримоксазолом b	≤ 350 клітин/мм ³ чи за 3 або 4 клінічної стадії Будь-який показник кількості лімфоцитів CD4 в умовах із високим рівнем поширеності малярії чи серйозних бактеріальних інфекцій	Так	Так	Так Для ознайомлення з критеріями див. Додаток 1
	Превентивне лікування туберкульозу b	Будь-який	Так	Так	Так
	Превентивна терапія флюконазолом для осіб, результат тесту на криптококовий антиген котрих є позитивним і хто не має жодних симптомів менінгіту	< 100 клітин/мм ³	Так	Так	Не застосовно (скринінгове дослідження не рекомендовано)

Початок АРТ	Швидкий початок АРТ (як рекомендовано в Розділі 3)	Будь-який	Так	Так	Так
	Відтермінування початку, якщо клінічні симптоми свідчать про туберкульоз чи криптококовий менінгіт (див. Розділ 3)	Будь-який	Так	Так	Так
Адаптоване підтримання та сприяння прихильності	Індивідуалізоване консультування задля забезпечення оптимального рівня прихильності до пакету лікування останніх стадій захворювання, включно з домашніми візитами, якщо це можливо	<200 клітин/мм ³	Так	Так	Так

а Обмежені дані доступні стосовно дітей.

б Ко-тримоксазол, ізоніазід та піридоксин є доступними у вигляді таблетки комбінованого препарату з фіксованою дозою.

с Для дітей до 12 місяців – якщо дослідження вказують на наявність туберкульозу, профілактику туберкульозу повинні отримати тільки ті, в попередньому анамнезі котрих був контакт із туберкульозом.

Пробне лікування при управлінні випадками туберкульозу, пневмоцистної пневмонії (*pneumocystis jirovecii pneumonia*), бактеріальних та криптококової інфекцій варто розглянути в країнах, котрі характеризуються обмеженим доступом до діагностичного тестування, і для осіб, які звертаються за медичною допомогою з типовими ознаками та симптомами (особливо такими, що мають клінічні ознаки, які вказують на важкі захворювання²). Для

² Важкохворий дорослий визначається як особа, у якої ідентифікується одна із далі наведених ознак загрози здоров'ю: частота дихальних рухів ≥ 30 вдихів на хвилину; частота серцевих скорочень ≥ 120 ударів на хвилину; або неможливість пересування без сторонньої допомоги. Інші клінічні стани, як-от температура тіла $\geq 39^\circ\text{C}$ можуть також розглядатися в залежності від місцевої епідеміологічної ситуації та на основі клінічної оцінки. Важкохвора дитина визначається як особа, у якої ідентифікується одна із далі наведених ознак загрози здоров'ю: апатична в'ялість чи відсутність свідомості; судоми; неможливість пити чи ссати груди матері;

відображення такого підходу алгоритм ВООЗ із ведення випадків осіб, що живуть із ВІЛ, характеризуються підозрою на туберкульоз і є серйозно хворими, передбачає включення в підхід до догляду пробного лікування туберкульозу, бактеріальних інфекцій та пневмоцистної пневмонії (48).

Прийом ко-тримоксазолу, профілактику туберкульозу та превентивну терапію флюконазолом потрібно розпочинати для осіб, хворих на криптококову антигенемію, як тільки ними буде задоволено всі критерії до початку цієї інтервенції. Прийом усіх лікарських засобів можна розпочинати одночасно. Для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, котрі відповідають усім критеріям початку АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ-інфекції (див. рекомендацію щодо початку АРТ, Розділ 3), паралельно можна розпочинати й прийом профілактичних лікарських засобів (45). Початок АРТ необхідно відтермінувати, якщо клінічні симптоми свідчать про туберкульоз чи криптококовий менінгіт, для запобігання парадоксального погіршення наявної інфекції, котра може становити загрозу життю (див. Розділ 3) (49); тим не менш, скринінг на криптококовий антиген не є передумовою початку прийому АРТ.

Порівняння потенційних переваг та можливої шкоди

Надання пакету базових інтервенцій ставить найбільший наголос на діагностиці, профілактиці та лікуванні найбільш поширених чинників захворюваності і смертності серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції. Тим не менш, увагою варто не обділити й інші важливі чинники розвитку важких хвороб, не охоплені пакетом, зокрема в регіонах, де поширеними є конкретні супутні захворювання та ко-інфекції. Збільшення кількості таблеток, котрі слід приймати щодня, та небажані явища можуть вплинути на прихильність до лікування; тим не менш, в умовах клінічних випробувань ко-тримоксазол, ізоніазід і піридоксин надавалися у формі комбінованого препарату з фіксованою дозою, і більшість учасників клінічного випробування зазначили, що посилений пакет профілактики був простим, а то й дуже простим для прийому (45).

Вартість та економічна ефективність

Пакет скринінгових тестів та діагностичних аналізів і профілактичної терапії та лікування на випередження вимагає початкової інвестиції в умовах тих країн, де перелічені переваги наразі недоступні. Тим не менш, витрати буде, скоріш за все, перекрито заощадженнями, досягнутими за рахунок зниження вартості, пов'язаної з лікуванням супутніх інфекцій, госпіталізацією та смертю. Обидва рандомізовані клінічні дослідження, котрі було проаналізовано для цілей написання цих настанов, включали формальний аналіз витрат. У межах

періодична блювота. Інші клінічні стани, як-от температура тіла $\geq 39^{\circ}\text{C}$ та обумовлена віком тахікардія і/або тахіпное можуть також розглядатися на основі клінічної оцінки.

клінічного випробування REMSTART основні витрати були пов'язаними з АРВ-препаратами (50%), клінічними візитами (19%) та госпіталізацією (19%). Додаткова вартість однієї інтервенції для системи охорони здоров'я за перших три місяці склала 59 доларів США, сягнувши показника 67 доларів США за період у один рік, що є еквівалентом 25% підвищення вартості за результатами одного року наступного спостереження. Ключові експерти клінічного втручання оцінили пакет як фінансово доступний підхід до покращення ВІЛ-догляду в умовах обмежених ресурсів (50). У межах клінічного випробування REALITY економічна ефективність була оцінена на рівні 201 долару США за рік життя з поправкою на якість і 162 доларів США за рік врятованого життя; такі дані все ж підпадають під порогове значення економічної ефективності для більшості країн, умови яких характеризуються обмеженістю ресурсів (45).

Рівність, соціальна справедливість і прийнятність

Особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції досі складають значну частку осіб, котрі розпочинають АРТ (15). Нещодавно відбувся зсув основного наголосу в межах адаптації моделей надання послуг у бік людино-центристського підходу, тобто надання послуг, націлених на задоволення потреб особи, для людей, котрі підпадають під категорію «особа, стабільна на АРТ» (51), і все менше уваги приділяється стандартизованим пакетам для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

Надання пакету догляду та лікування для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції націлене саме на цю уразливу групу людей. Зниження частотності клінічних візитів для осіб, стабільних на АРТ, очікувано призведе до більш справедливого перерозподілу клінічних ресурсів на користь підтримки тих, хто більше потребує клінічного догляду.

Громадські консультації, проведені з ціллю написання цих настанов, виявили підтримку пакету інтервенцій зі зниження рівня смертності та захворюваності при пізній стадії ВІЛ-інфекції. Люди, що живуть із ВІЛ, також сприйняли посилене підтримання та сприяння прихильності як прийнятний захід. Тим не менш, можливість нанесення домашніх візитів може напряму залежати від наявних ресурсів, а в умовах тих країн, де це може призводити до посилення стигми, людям необхідно пропонувати вибір того, де саме вони хотіли б отримувати такого роду підтримку.

Що ж стосується гендерної рівності, очікується, що пакет догляду та лікування матиме більший вплив на чоловіків, котрі більш схильні звертатися за медичною допомогою на пізній стадії ВІЛ-інфекції, характеризуються вищими показниками смертності, пов'язаної з ВІЛ, і коротшою тривалістю життя порівняно з жінками.

Реалістичність

Надання пакету інтервенцій для пізньої стадії ВІЛ-інфекції як реалістичний захід розглянули як працівники сфери охорони здоров'я, так і керівники програм із лікування та попередження ВІЛ. Основні перешкоди в сенсі реалістичності охоплюють додаткові витрати на такий пакет, а також навчання працівників сфери охорони здоров'я, необхідне для реалізації пакету догляду та лікування. Можливість залучення достатньої кількості людських ресурсів для забезпечення підвищення інтенсивності підтримки прихильності, як це було продемонстровано в межах клінічного випробування REMSTART (46), також може стати викликом для тих країн, де ресурси є обмеженими.

Питання вартості та програмні виклики, пов'язані з визначенням базового рівня CD4, а також все вагоміші затрати, пов'язані з додатковими лікарськими засобами, можуть також знизити реалістичність впровадження такого пакету в умовах обмежених ресурсів.

Міркування щодо реалізації

Надання пакету догляду та лікування для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції вимагатиме адаптації наявних моделей надання послуг в умовах обмежених ресурсів. Алгоритм, наведений на сторінці далі по тексту, підсумовує кроки, котрі необхідно взяти до уваги при лікуванні осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

На додачу до визначення рівня CD4 чи визначення клінічної стадії захворювання за підходами ВООЗ необхідно вдатися й до оцінки таких клінічних параметрів:

- Чи характеризується особа ознаками важкого захворювання? Чи потребує така особа стаціонарного догляду?
- Чи отримує така особа схему АРТ, на якій зазнає терапевтичної невдачі (чи, можливо, причина в перериванні прийому АРТ)?
- Чи має особа ознаки та симптоми туберкульозу (кашель, лихоманка, втрата ваги, нічна пітливість чи інші прояви, котрі свідчать про наявність позалегенового туберкульозу, як-от збільшення лімфатичних вузлів)? Чи отримує особа наразі протитуберкульозну терапію?
- Вивчення анамнезу та дослідження основних чинників захворюваності й смертності серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, як-от криптококовий менінгіт, серйозні бактеріальні інфекції, церебральний токсоплазмоз, пневмоцистна пневмонія, інші грибкові інфекції та цитомегаловірус.
- Діагностичні тести: рівень вірусного навантаження при підозрі терапевтичної невдачі на фоні прийому АРТ, аналіз мокротиння на предмет виявлення мікобактерії туберкульозу/резистентності до рифампіцину тестом Xpert® MTB/RIF, ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву – тест сечі на туберкульоз (LF-LAM) за наявності симптомів туберкульозу й показника кількості лімфоцитів $CD4 < 100$ клітин/мм³, або якщо людина є серйозно хворою незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4, люмбарна пункція для осіб

із симптомами та ознаками менінгіту і, в умовах, де це можливо, для тих, хто має криптококову антигенемію; і рентгенографія та посів культури крові, якщо спроможності системи охорони здоров'я це дозволяють.

- Скринінгові дослідження (тест на криптококовий антиген за умови, що показник кількості лімфоцитів CD4 становить <100 клітин/мм³).

Для більш широкого та результативного застосування скринінгового дослідження на криптококовий антиген варто розглянути автоматичне лабораторне тестування при показникові кількості лімфоцитів CD4 у зразку <100 клітин/мм³. Визначення рівня CD4 у місці надання послуг повинне супроводжуватися тестом на криптококовий антиген у тому ж місці надання послуг за умови, що показник кількості лімфоцитів CD4 є нижчим за 100 клітин/мм³.

- Лікування захворювання після підтвердження діагнозу.
- Якщо переадресація до закладу проведення діагностичного тестування не є можливою, варто розглянути пробне лікування туберкульозу, пневмоцистної пневмонії, криптококового менінгіту, токсоплазмозу та серйозних бактеріальних інфекцій за умови, що особа важко хвора.

Що також важливо відзначити, якщо доступ до лабораторних досліджень є обмеженим або якщо отримання результатів характеризується значними затримками, пробне лікування потрібно розпочинати, не відтермінуючи початок АРТ.

Розробка стратегій підвищення рівня грамотності щодо належного лікування є важливою для надання підтримки особам у розпізнанні ознак і симптомів пізньої стадії ВІЛ-інфекції і підтримання прихильності до терапії. Розширення прав та можливостей організацій громадянського суспільства також необхідно розглянути як складову будь-якої моделі диференційованого підходу до надання послуг для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

Особливу увагу слід приділити особам із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, котрі пропускають свій клінічний візит після початку лікування опортуністичних інфекцій впродовж перших місяців після початку чи після повторного повернення до АРТ, адже саме такі особи перебувають у групі підвищеного ризику смертності. Програми повинні забезпечити наявність відповідних спроможностей активного відстеження таких осіб. За ідеального сценарію, за умови попереднього отримання згоди таких осіб, їх необхідно перенаправляти до працівника сфери охорони здоров'я на рівні громади, котрий зможе наносити їм домашні візити.

Де може пропонуватися пакет догляду та лікування пізньої стадії ВІЛ-інфекції?

Пакет догляду та лікування для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції повинен пропонуватися як у лікарнях, так і децентралізовано в закладах первинної ланки надання медико-санітарної допомоги, залежно від клінічного стану особи, що живе з ВІЛ (амбулаторний випадок чи особа, що потребує госпіталізації), клінічних навичок працівників сфери охорони здоров'я й доступу до діагностичних потужностей. Тим не менш, для розширення доступу до пакета необхідно сприяти покращенню доступу на сайтах периферії через мобільні аутріч-послуги й децентралізацію. Це можливо за умови забезпечення місць надання послуг на периферії діагностичними тестами (визначення кількості лімфоцитів CD4, тест на криптококовий антигеніng, тести LF-LAM та Xpert® MTB/RIF) або покращення системи транспортування зразків.

В умовах, де надання послуг було децентралізовано, необхідно розробити чіткі критерії переадресації, що дозволить гарантувати, що особи, котрі потребують подальших лабораторних досліджень чи догляду з боку спеціалістів, отримують такі послуги своєчасно. Подібним чином необхідно впровадити й механізми переадресації та оптимальної комунікації після виписки на рівень периферійної клініки, що дозволить забезпечити належне подальше спостереження та ведення випадку (для прикладу, продовження прийому флюконазолу, лікування туберкульозу чи часу переходу на АРТ другого ряду для тих, хто отримує АРТ схему, зазнаючи на ній терапевтичної невдачі). У тих середовищах, де переадресація не є можливою з міркувань вартості або відстані, необхідно заручитися підтримкою досвідчених клініцистів і, якщо до цього є показання, розпочати пробне лікування на периферійному сайті. Переадресація та оцінювання не повинні призводити до необґрунтованих затримок у початку АРТ і профілактики.

Алгоритм надання пакету догляду та лікування для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

Будь-яка особа, котра характеризується ознаками важкого захворювання, повинна бути переадресованою до відповідного закладу вищого рівня для лікування.

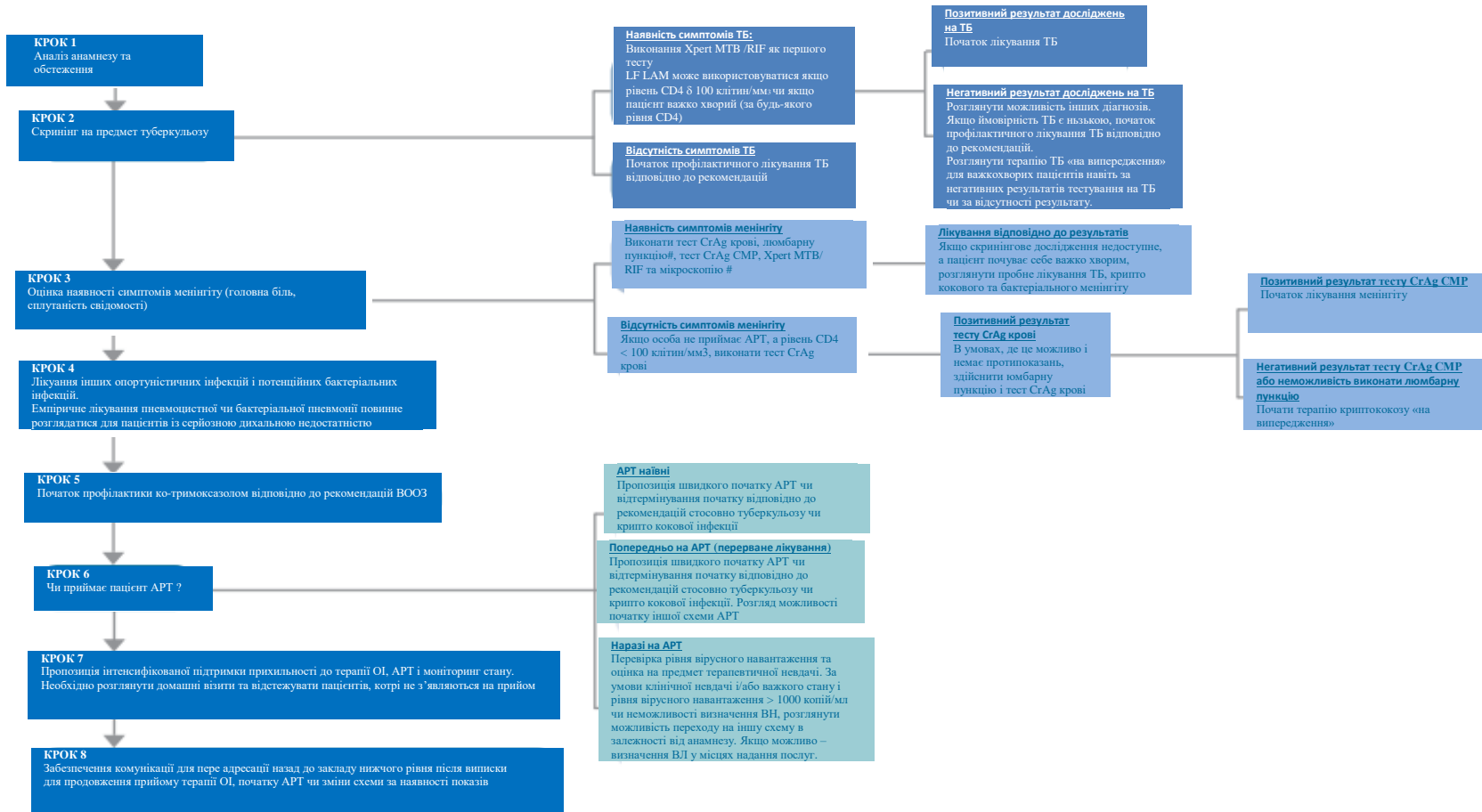
- Важкохворий дорослий визначається як особа, у якої ідентифікується одна із далі наведених ознак загрози здоров'ю: частота дихальних рухів ≥ 30 вдихів на хвилину; частота серцевих скорочень ≥ 120 ударів на хвилину; або неможливість пересування без сторонньої допомоги. Інші клінічні стани, як-от температура тіла $\geq 39^{\circ}\text{C}$, у поєднанні із іншими ознаками, такими як головні болі, можуть також розглядатися в залежності від місцевої епідеміологічної ситуації та на основі клінічної оцінки. Важкохвора дитина визначається як особа, у якої ідентифікується одна із далі наведених ознак загрози здоров'ю: апатична в'ялість чи відсутність свідомості; судоми; неможливість пити чи ссати груди матері; періодична блювота. Інші клінічні стани, як-от температура тіла ≥ 39 та обумовлена віком тахікардія і/або тахіпное, можуть також розглядатися на основі клінічної оцінки.
- Необхідно визначити та прописати чіткі критерії переадресації. Якщо особа не є важкохворою, рішення щодо того, які інтервенції може бути децентралізовано, повинні прийматися у межах програми.
- Для госпіталізованих: рівень смертності є найвищим протягом перших 48 годин після поступлення до лікарняного закладу. Кроків 1-4 необхідно вжити якомога швидше безпосередньо в день звернення за медичною допомогою. На основі проведення клінічної оцінки: почати лікування туберкульозу і опортуністичних інфекцій якомога швидше серед тих, хто є важко хворими. Доступність засобів діагностики у місцях догляду та лікування (CD4, криптококовий антиген. тест LF-LAM, рівень вірусного навантаження) сприятиме швидкій діагностиці включно і у межах децентралізованих сайтів.

АРТ, антиретровірусна терапія; СМР, спинно-мозкова рідина; ЛП, люмбарна пункція; ТБ, туберкульоз

CrAg крові = сироватка, плазма чи цільна кров

Усім пацієнтам, хто страждає від головного болю чи сплутаності свідомості, необхідно провести люмбарну пункцію за умови CrAg+

В умовах тих країн, де результати тестування надаються без затримок, тестування на криптококову інфекцію до тестування туберкульозу є більш економічно ефективним



Хто може пропонувати пакет догляду та лікування для пізньої стадії ВІЛ-інфекції?

Розподіл функцій може розглядатися як для діагностики в місцях надання послуг у межах пакету, так і для клінічного ведення випадків. Заява щодо найкращих практик, котра міститься у Зведених настановах ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року, зазначає, що належним чином навчені не лабораторні працівники під ретельним наглядом, включно з немедичним персоналом, можуть здійснювати прокол пальця для цілей тестування та простий забір крові (29). Це може дозволити працівникам сфери охорони здоров'я без спеціалізованої медичної освіти визначати показник кількості лімфоцитів CD4, проводити тести на криптококовий антиген та тести сечі LF-LAM на сайтах периферії (52). Розподіл функцій щодо клінічного ведення випадків останніх стадій ВІЛ із їхньою передачею медичним сестрам та іншим медичним працівникам середньої ланки повинен супроводжуватися навчанням та менторством. Процедури первинного скринінгового дослідження, лікування туберкульозу та деяких опортуністичних інфекцій і профілактика можуть забезпечуватися силами належно навчених медсестер, котрим надається вся потрібна підтримка. Тим не менш, належний рівень досліджень та клінічного ведення випадків вимагає наявності чітких критеріїв переадресації та маршрутів лікування. Коли переадресація не є можливою, медичні працівники нижньої ланки повинні розглянути можливість надання пробного лікування, відштовхуючись від клінічної картини, за ідеального сценарію після консультації з досвідченим клініцистом.

Інтенсивність подальшого спостереження для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

Особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції потребують більш ретельного подальшого спостереження під час початкового періоду отримання АРТ для цілей моніторингу відповіді на АРТ і розпізнання ознак і симптомів можливого запального синдрому відновлення імунної системи. У межах клінічного дослідження REMSTART під час перших місяців на АРТ забезпечувалися щотижневі домашні візити (46). Навіть за умов ретельного початкового спостереження в межах клінічного випробування REALITY багато осіб помирили вдома, причому більшість смертей мали місце безпосередньо невдовзі після початку АРТ. Особи, виписані додому після госпіталізації у зв'язку з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, також можуть потребувати більш інтенсивного подальшого медичного спостереження. Реалістичність частоти нанесення візитів залежить від особливостей окремого контексту, а також можливості особи приїздити до клінічного сайту. Особи, котрі пропускають клінічні візити, також повинні інтенсивно відстежуватися через телефонні дзвінки чи домашні візити. Якщо особистий контакт не є можливим, за згоди пацієнта варто розглянути опосередкований контакт на відстані: методом телефонних консультацій, за допомогою програмного забезпечення mHealth, текстових повідомлень чи інших мобільних інтервенцій або ж візитів

соціальних працівників із рівня громади чи зв'язку через особу, котра забезпечує догляд у домашніх умовах.

Для пацієнтів, котрих було госпіталізовано, програми повинні гарантувати заходи покращення зв'язку, переадресації та подальшого спостереження після виписки з закладу охорони здоров'я, як-от амбулаторні клінічні візити для надання первинної медичної допомоги й домашні візити з боку соціальних працівників із рівня громади для зниження рівня ризиків втрати для подальшого спостереження і смертності після виписки.

Окремі міркування для конкретних популяцій

Пакет догляду та лікування повинен забезпечуватися всім пацієнтам, котрі звертаються за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, за винятком випадків, коли існують конкретні протипоказання (Таблиця 1 і Додаток 1). Наступний розділ містить додаткові міркування для конкретних популяцій.

Діти

Визначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції, яке використовується для дорослих, є застосовним і для дітей віком понад п'ять років. Відштовхуючись від даних, котрі демонструють, що понад 80% дітей до п'яти років, котрі розпочинають АРТ, мають 3 або 4 клінічну стадію захворювання за класифікацією ВООЗ і/або характеризуються значною імуносупресією, Група з розробки настанов розглядає всіх дітей до п'яти років як таких, які відповідають критеріям пакету для пізньої стадії ВІЛ-інфекції (12). Основними чинниками смертності та захворюваності серед дітей із пізньою стадією ВІЛ-інфекції залишаються туберкульоз, серйозні бактеріальні інфекції і пневмоцистна пневмонія, однак, на відміну від дорослих, криптококова інфекція зустрічається доволі рідко. Лабораторне дослідження, яке проводилося в Південній Африці, здійснило оцінку нових випадків криптококової інфекції, кількість яких сягнула 47 на 100 000 дітей, що живуть із ВІЛ (34), а в межах двох клінічних досліджень серед когорти дітей випадків криптококової інфекції не було зареєстровано серед дітей до п'яти років (53).

Дані щодо використання пакету інтервенцій серед дітей віком понад п'ять років є обмеженими, також відсутні дані щодо дітей до п'яти років. У межах клінічного випробування REALITY 4% (72/1805) учасників клінічного випробування належали до вікової категорії 5-17 років і отримали той самий пакет профілактичних інтервенцій, що й дорослі. Жодна дитина не мала криптококової інфекції, одна дитина була хворою на кандидоз на етапі включення в клінічне дослідження, причому не було зареєстровано розвитку жодних нових випадків під час клінічного випробування. В результаті ймовірної бактеріальної пневмонії було зареєстровано один випадок смерті (45).

На основі попередніх рекомендацій, включених до Зведених настанов ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року (29), Таблиця 1 окреслює пакет скринінгових

тестів і профілактичних інтервенцій для дітей і підлітків, а Додаток 1 містить детальні рекомендації. Збільшення кількості таблеток чи кратності прийому сиропу на добу є причиною окремого занепокоєння для популяції дітей, тому за можливості необхідно використовувати комбіновані препарати з фіксованою дозою, включно з новим комбінованим препаратом із фіксованою дозою ко-тримоксазол, ізоніазід і піридоксин. Питання достатньої адаптованості наявних пакетів до конкретних патогенів, які спричиняють смертність серед дітей, також викликає занепокоєння, особливо в контексті вирішення проблеми високих рівнів бактеремії серед дітей до трьох місяців (54). Є необхідним більш глибоке дослідження для визначення компонентів пакету догляду та лікування для дітей молодшого віку і його оптимального надання в цій віковій групі.

Насамкінець, планові інтервенції, загалом рекомендовані ВООЗ для дітей, як-от дегельмінтація, профілактика малярії, харчові добавки заліза та вітаміну А і моніторинг росту, повинні забезпечуватися паралельно.

Підлітки

Підлітки зазвичай зіштовхуються з викликами низької прихильності до терапії, у зв'язку з чим може мати особливе значення додаткове консультування на тему прихильності.

Вагітні та жінки, котрі годують груддю

Вагітним та жінкам, котрі годують груддю, Настанови ВООЗ із антенатального догляду надають рекомендації щодо харчування, профілактики захворювань, управління поширеними фізіологічними симптомами й підтримки вигодовування немовлят для жінок, котрі не можуть годувати груддю (55).

Супутні захворювання та ко-інфекції, характерні для регіону

Особливу увагу потрібно звернути на регіональні відмінності в супутніх захворюваннях та ко-інфекціях, котрі можуть потребувати додаткових профілактичних зусиль, діагностичних та терапевтичних варіантів, не охоплених пакетом (див. розділ 2.3).

2.6 Особливі міркування щодо осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, котрі звертаються до системи медичного нагляду після перерваного лікування чи терапевтичної невдачі

Особам, котрі повертаються до системи медичного нагляду після перерваного лікування із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, повинна пропонуватися всеохоплююча клінічна оцінка. Доказові дані на підтримку пакету інтервенцій для пізньої стадії захворювання взято з результатів досліджень АРТ-наївних осіб, тим не менш, пакет повинен надаватися й особам із пізньою стадією захворювання, котрі повертаються до системи медичного нагляду після переривання АРТ або за умови терапевтичної невдачі на АРТ, адже такі особи

зазвичай виграють від того ж набору інтервенцій, що й АРТ-наївні особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

Особи, котрі перервали лікування за схемою, котра містить нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ), перебувають у групі ризику розвитку резистентності до лікарських засобів і можуть потребувати більш інтенсивного вірусологічного моніторингу. При цьому особливу увагу потрібно звернути на повторний початок АРТ із використанням схеми, що містить ННІЗТ, для цілей повторного досягнення вірусної супресії відповідно до Настанов ВООЗ щодо відповіді громадського здоров'я на розвиток резистентності до ВІЛ-препаратів у результаті попереднього лікування від 2017 року (56).

Для осіб, котрі звертаються за медичною допомогою з діагнозом, котрий може свідчити про терапевтичну невдачу³, зараз ВООЗ рекомендує проведення тестування рівня вірусного навантаження; визначення рівня CD4 більше не є рекомендованим у межах моніторингу стану на АРТ для осіб, стабільних на АРТ, якщо моніторинг рівня вірусного навантаження є доступним (29); тим не менш, визначення рівня CD4 наполегливо рекомендовано для осіб із рівнем вірусного навантаження, що перевищує 1000 копій/мл, і для всіх, чия клінічна картина свідчить про пізню стадію ВІЛ-інфекції, незалежно від того, приймали вони коли-небудь АРТ чи ні.

Особи, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції в результаті терапевтичної невдачі, також отримують переваги, скориставшись пакетом лікування та попередження пізньої стадії ВІЛ-інфекції. У випадку ж важкохворих осіб варто розглянути швидкий перехід на нову схему, скоротивши час між виконанням першого та другого тесту з визначення рівня вірусного навантаження (1-3 місяців) та звертаючи особливу увагу на швидкість виконання всіх лабораторних досліджень і вживання належних заходів відповідно до їхніх результатів. В умовах, де тестування рівня вірусного навантаження не є доступним, рішення щодо переходу повинно ухвалюватися відповідно до індивідуальної клінічної картини пацієнта. Більш глибоке дослідження є необхідним для оцінки оптимального пакету інтервенцій для осіб із ознаками терапевтичної невдачі, для прикладу, перед здійсненням переходу на АРТ другого ряду. Запланований перегляд алгоритму рівня вірусного навантаження ВООЗ для осіб, котрі отримують АРТ, також розглядатиме питання особливостей моніторингу при веденні випадків осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції.

³ Новий чи повторний клінічний випадок, який вказує на важку недостатність імунної системи. Дорослі: стани, які відповідають 4 клінічній стадії за класифікацією ВООЗ; діти: 3 чи 4 клінічна стадія за класифікацією ВООЗ (за винятком туберкульозу) після шести місяців ефективного лікування.

2.7 Вакцинація для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

За оціночними даними, надання вакцинації людям, що живуть із ВІЛ, не сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції і є рекомендованим як важливий компонент пакету догляду у зв'язку з ВІЛ. Тим не менш, особи з важкою імуносупресією належать до групи більш високого ризику розвитку ускладнень у результаті використання окремих живих атенуйованих вакцин; також відповідь організму на інші інактивовані вакцини може виявитися менш ефективною через відповідний ступінь імуносупресії. Таким чином, після відновлення відповіді імунної системи можуть знадобитися додаткові дози чи повторна вакцинація.

Дев'ятнадцять із 26 аналітичних записок ВООЗ щодо вакцинації (57) містять загальні чи конкретні настанови для людей, що живуть із ВІЛ. Немовлята, котрі мають контакт із ВІЛ, діти та підлітки, що живуть із ВІЛ, повинні проходити планову вакцинацію відповідно до місцевих рекомендацій із такими корекціями, наведеними далі.

Вакцина проти бацили Кальметта-Герена (BCG)

Діти, котрі мають ВІЛ-позитивний або невідомий ВІЛ-статус і симптоми, характерні для ВІЛ, не повинні отримувати БЦЖ вакцину. ВООЗ наразі переглядає цю політику, і її може бути змінено.

Вірус папіломи людини

Трикратна схема введення доз (0, 1-2 і 6 місяців) повинна використовуватися у випадках, коли вакцинація проти вірусу папіломи людини проводиться у віці після 15 років, а також серед дітей до 15 років, якщо відомо, що їхня імунна система послаблена та/або що вони живуть із ВІЛ (незалежно від того, чи приймають вони АРВ-препарати).

Перед вакцинацією проти вірусу папіломи людини немає потреби проводити скринінгові дослідження на вірус папіломи людини чи ВІЛ-інфекцію.

Кір

Вакцинація повинна проводитися планово серед потенційно чутливих, асимптоматичних дітей і дорослих, що живуть із ВІЛ, і її варто розглянути для ВІЛ-позитивних осіб, котрі не мають жодних симптомів, якщо в них не спостерігається важкий ступінь імуносупресії відповідно до визначення ВООЗ (показник кількості лімфоцитів $CD4 < 50$ клітин/мм³).

В умовах, що характеризуються високим рівнем поширеності як ВІЛ-інфекції, так і кору, перша доза вакцини, котра містить компонент кору, може пропонуватися у віці шести місяців, а після неї повинні слідувати дві додаткові дози відповідно до національного графіку імунізації протягом двох наступних років.

Додаткова доза вакцини, котра містить компонент кору, повинна вводитися тільки тоді, коли буде досягнуто відновлення імунної системи, для прикладу, коли відсоток лімфоцитів CD4 сягне 20-25%; в умовах, коли моніторинг показника кількості лімфоцитів CD4 не є доступним, діти повинні отримати додаткову дозу вакцини, котра містить компонент кору, за 6-12 місяців після початку АРТ.

Наразі наявних доказових даних для рекомендації додаткової дози для дітей, котрі починають прийом АРТ до отримання перших доз вакцини, котра містить компонент кору, недостатньо (58).

Вакцина від менінгококової інфекції

Вакцина від менінгококової інфекції повинна пропонуватися всім особам із імунодефіцитом, включно з пацієнтами з останніми стадіями ВІЛ-інфекції.

Вакцина від пневмококової інфекції

Немовлятам та недоношеним новонародженим малюкам, що живуть із ВІЛ, котрі отримали три первинні дози вакцини до досягнення 12 місяців, на користь може піти повторна (бустерна) доза на другому році життя. Перервані графіки імунізації необхідно відновлювати без повторного введення попередніх доз. Доказові дані, котрі вказують на переваги використання вакцини від пневмококової інфекції для імунізації старшої популяції (і потенційного використання такої вакцини для імунізації під час вагітності для захисту новонароджених немовлят), наразі не вважаються достатніми для підтримки рекомендацій із формування політик. У зв'язку з низьким рівнем доказових даних щодо наявних переваг, планова вакцинація дорослих, що живуть із ВІЛ, 23-валентною полісахаридною вакциною не рекомендована в умовах обмежених ресурсів.

Вакцина від поліомієліту

Інактивовану вакцину від поліомієліту чи бівалентну пероральну вакцину від поліомієліту можна безпечно вводити асимптоматичним немовлятам, що живуть із ВІЛ. Тестування на ВІЛ не є передумовою для вакцинації. Бівалентна пероральна вакцина від поліомієліту є протипоказаною особам зі значною мірою послабленою імунною системою з відомими супутніми станами, як-от первинна імунна недостатність, розлади тимусу, симптоматична ВІЛ-інфекція або низький показник кількості лімфоцитів CD4; представники цих популяцій можуть безпечно отримати інактивовану вакцину від поліомієліту.

Ротавірусна інфекція

Основні протипоказання для використання вакцини від ротавірусної інфекції охоплюють серйозні алергічні реакції після введення попередньої дози й важку недостатність імунної системи.

Жовта лихоманка

Вакцина від жовтої лихоманки може пропонуватися асимптоматичним людям, що живуть із ВІЛ, із показником кількості лімфоцитів $CD4 > 200$ клітин/мм³; таким чином, вказана вакцинація є протипоказаною особам із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, доки вони не досягли показника кількості лімфоцитів $CD4 > 200$ клітин/мм³. Хоча дані щодо безпеки та імуногенності вакцини від жовтої лихоманки при застосуванні для дітей, що живуть із ВІЛ, є обмеженими, вакцина від жовтої лихоманки може вводитися всім дітям із задовільним із клінічної точки зору станом. Тестування на ВІЛ не є передумовою для вакцинації.

2.8 Прогалини в галузі наукових досліджень

Пріоритетні напрямки наукових досліджень у розрізі діагностики охоплюють потребу в розробці спрощених інструментів визначення рівня $CD4$ для виявлення осіб із пізньою стадією імунопатології. Наразі проводиться відповідне дослідження, зокрема досліджується використання тесту бокового зсуву для вимірювання напівкількісного показника лімфоцитів $CD4$, котрий потребує експлуатаційного аналізу для оцінки реалістичності використання в польових умовах. Також існує потреба в більш глибокому дослідженні можливостей розробки спрощеної діагностики туберкульозу, серйозних бактеріальних інфекцій, пневмоцистної пневмонії (*pneumocystis jirovecii pneumonia*), токсоплазмозу, цитомегаловірусу та інших опортуністичних інфекцій, притаманних окремому географічному регіону, як-от гістоплазмоз і таларомікоз, безпосередньо в місці надання послуги. Вдосконалені скринінгові дослідження на туберкульоз із використанням тесту Xpert® MTB/RIF (аналіз на предмет виявлення мікобактерії туберкульозу/резистентності до рифампіцину) незалежно від симптомів забезпечувалися в обох групах у межах клінічного випробування REMSTART (46), тому їхній вплив було неможливо дослідити більш детально. Подальше вдосконалення скринінгових досліджень на туберкульоз потребує глибших досліджень відповідних стратегій.

Інші пріоритетні напрямки наукових досліджень включають визначення оптимального пакету профілактичних інтервенцій для осіб, котрі ще не розпочали АРТ, аналіз додаткової профілактики серйозних бактеріальних інфекцій, переваг первинної профілактики флюконазолом серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, для котрих скринінг на криптококовий антиген не є можливим, оптимальної стратегії «лікування на випередження» осіб,

скринінгове дослідження яких показало результат, позитивний на криптококовий антиген, і модальностей антибіотикотерапії в межах підходу громадського здоров'я, зокрема незалежного впливу короткого курсу азитроміцину на рівень смертності. Було також висловлено певні занепокоєння стосовно впливу переходу на схему АРТ першого ряду, яка містить долутегравір, на кількість нових випадків запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції (59), і хоча наразі не було отримано жодних доказів підвищеного ризику розвитку запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) у межах клінічного випробування REALITY, під час якого одна група людей із пізньою стадією ВІЛ-інфекції починала терапію препаратом того ж класу, ралтегравіром (60), це може послугувати підґрунтям для проведення подальшого оцінювання більш широкого використання долутегравіру в умовах обмежених ресурсів. Група з розробки настанов також зазначила планомірне оцінювання інтенсивності подальшого спостереження та ефективності стратегій підтримки прихильності для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції як важливі теми майбутніх досліджень.

Станом на сьогодні доказові дані клінічних досліджень підтвердили переваги пакету інтервенцій серед тих, хто звертається за отриманням АРТ, не маючи попереднього досвіду прийому АРВ-препаратів. Оптимальний підхід до ведення випадків осіб, котрі повторно звертаються за медичною допомогою з пізньою стадією ВІЛ-інфекції після перерваного лікування, зможе гарантувати проведення подальших лабораторних досліджень. Дані, котрі би свідчили про ефективність та вказували на небажані явища пакетів інтервенцій в умовах планового догляду та лікування, також були би дуже цінними. На додачу до цього, оскільки клінічні випробування не мали на меті оцінити переваги пакету інтервенцій для немовлят і дітей молодше п'яти років, окремі компоненти та їхнє оптимальне надання потребують більш глибокого дослідження. Насамкінець, необхідно розробити пакети догляду та лікування, котрі враховують специфіку регіону, та оцінити їхню ефективність.

3. РЕКОМЕНДАЦІЯ ЩОДО ШВИДКОГО ПОЧАТКУ АРТ

3.1 Загальна інформація та обґрунтування

Віднедавна значну увагу почали приділяти питанню того, наскільки швидко необхідно розпочинати АРТ після підтвердження діагнозу ВІЛ. У перші роки відповіді на ВІЛ обмеженість ресурсів та занепокоєння щодо неоптимальної прихильності призводили до вкрай обережного підходу, за якого багато людей, що живуть із ВІЛ, проходили численні сесії консультивання, котрі могли тривати декілька тижнів чи місяців, перш ніж розпочати АРТ (61). Впродовж цього періоду до початку АРТ спостерігався вагомий рівень смертності і втрат

для подальшого спостереження, особливо серед осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції (62, 63). Це обумовило необхідність проведення дослідження, котре б відповіло на запитання, чи підходить щодо підтримки швидкого початку АРТ, включно з початком АРТ у день підтвердження ВІЛ-інфекції чи підтвердження відповідності критеріям початку АРТ, можуть допомогти знизити рівень втрат для подальшого спостереження перед початком АРТ та покращити клінічні результати.

Результати декількох нещодавніх рандомізованих клінічних досліджень засвідчили, що швидкий початок АРТ, включно з початком безпосередньо в день підтверджувальної діагностики, може покращити програмні результати, особливо за рахунок зниження рівня втрат для подальшого спостереження в період до початку АРТ (64, 65). Окремі доказові дані програмного рівня, тим не менш, свідчать, що швидкий початок може призводити до підвищення рівня втрат для подальшого спостереження після початку АРТ через недостатність часу, відведеного для прийняття діагнозу та розкриття ВІЛ статусу, а також підготовки до життєвого лікування (66). Підхід більш швидкого початку АРТ є особливо актуальним для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції при порівнянні конкретних клінічних переваг (зниження рівня ризику смертності та захворюваності) та потенційної шкоди (підвищення рівня ризику розвитку запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС)).

3.2 Рекомендації щодо швидкого початку АРТ

Рекомендації

Швидкий початок АРТ^a повинен бути запропонований усім людям, що живуть із ВІЛ, після здійснення підтверджувального діагностування ВІЛ і проведення клінічної оцінки.

(Наполеглива рекомендація: доказові дані високого рівня якості для дорослих та підлітків; доказові дані низького рівня якості для дітей)

а Швидкий початок визначається як початок впродовж семи днів із моменту діагностування ВІЛ-інфекції; особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції повинні розглядатися як пріоритетні в розрізі проведення клінічної оцінки та початку лікування.

Початок АРТ повинен пропонуватися безпосередньо в день діагностування ВІЛ-інфекції, відштовхуючись від готовності особи відразу ж розпочинати АРТ.

(Наполеглива рекомендація: доказові дані високого рівня якості для дорослих та підлітків; доказові дані низького рівня якості для дітей)

Заява щодо найкращих практик

Початок АРТ повинен відповідати наскрізним принципам догляду та лікування, націленим на задоволення потреб особи. Принципи догляду та лікування, орієнтовані на людей, повинні бути сконцентрованими на задоволенні потреб охорони здоров'я та орієнтованими на бачення та очікування людей і громад,

поважаючи гідність та честь усіх і кожного, особливо найбільш уразливих верств, та повинні сприяти залученню осіб і сімей та їхній підтримці у відіграванні активної ролі у власному лікуванні завдяки наданню інформації для ухвалення ними свідомих рішень.

Рекомендація «лікування всіх» (АРТ для всіх людей, що живуть із ВІЛ, незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4) підтримує ідею швидкого початку АРТ, включно з початком у день діагностування, за умови відсутності клінічних протипоказань.

Особи без протипоказань до швидкого початку АРТ повинні бути повноцінно поінформовані щодо переваг АРТ після чого їм пропонується швидкий початок АРТ, включно з варіантом початку у день діагностування ВІЛ.

Швидкий початок АРТ є особливо важливим для осіб із дуже низькими показниками кількості лімфоцитів CD4, для котрих ризик смерті визначається як високий. З іншого боку примусовий початок АРТ у день постановки діагнозу є недопустимим, натомість особі потрібно надати підтримку у прийнятті інформованого рішення щодо того, коли розпочинати АРВ-терапію.

3.3 Клінічні міркування щодо швидкого початку АРТ чи початку АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ

Особи, котрі вперше чи повторно звертаються за медичною допомогою, перш ніж їм буде запропоновано швидкий початок АРТ, повинні надати свій анамнез та пройти клінічне обстеження для цілей оцінки наявності серйозних опортуністичних інфекцій (як-от ознаки та симптоми туберкульозу чи менінгіту). Хоча визначення рівня CD4 наразі не є вимогою для початку АРТ, його потрібно з'ясувати задля розуміння того, чи має пацієнт пізню стадію ВІЛ-інфекції.

Особи, які не мають жодних клінічних ознак чи симптомів туберкульозу або інших опортуністичних інфекцій та чий тест на криптококовий антиген є негативним, можуть розпочинати АРТ у той же день, комбінуючи її зі своїм пакетом профілактики (приклади пакетів надано в Розділі 2). Для осіб із показником кількості лімфоцитів $CD4 < 100$ клітин/мм³ в умовах тих країн, де результат тесту на криптококовий антиген не є доступним у день тестування, необхідно розглянути можливість початку профілактики флюконазолом та припинення цієї терапії, якщо результат скринінгу на криптококовий антиген у результаті виявиться негативним.

Варто брати до уваги попередні рекомендації ВООЗ щодо часу початку АРТ за умов наявності туберкульозу та криптококової інфекції. Вони є такими:

Час початку АРТ для осіб із ко-інфекцією туберкульозу:

- рутинний скринінг на предмет симптомів туберкульозу для осіб, що живуть із ВІЛ, з використанням алгоритму, котрий включає такі симптоми, як лихоманка, кашель будь-якої тривалості, втрата ваги та нічна пітливість, допоможе виявити

осіб, котрі повинні пройти пришвидшену діагностику туберкульозу (за наявності симптомів) або ж отримати превентивну протитуберкульозну терапію (за відсутності симптомів). В умовах, де це можливо, підозру на туберкульоз необхідно підтвердити за допомогою лабораторних досліджень (Xpert® МТВ/RIF як пріоритетний тест і LF-LAM для аналізу сечі). При проведенні аналізів на туберкульоз серед осіб із симптомами туберкульозу АРТ необхідно відтермінувати на незначний період;

- лікування туберкульозу повинне розпочинатися першим, після чого слідуватиме якомога швидший початок АРТ протягом перших восьми тижнів лікування (наполеглива рекомендація, доказові дані високого рівня якості);
- пацієнти з туберкульозом⁴, що живуть із ВІЛ, котрі мають важку імуносупресію (показник кількості лімфоцитів $CD4 < 50$ клітин/мм³) повинні отримати АРТ протягом перших двох тижнів із моменту початку лікування туберкульозу;
- тактику лікування людей, що живуть із ВІЛ та мають туберкульозний менінгіт, потрібно підбирати з обережністю, адже негайний початок АРТ є пов'язаним із більш важкими небажаними явищами, ніж при ініціюванні АРТ за два місяці після початку лікування туберкульозу;
- будь-яка дитина з активним туберкульозом повинна розпочинати АРТ якомога швидше, загалом протягом восьми тижнів після початку лікування туберкульозу (винятком є туберкульозний менінгіт⁵), незалежно від показника кількості лімфоцитів $CD4$ та клінічної стадії (наполеглива рекомендація, доказові дані низького рівня якості).

Час початку АРТ для осіб із криптококовим менінгітом

Негайний початок АРТ є протипоказаним для людей, що живуть із ВІЛ та мають криптококовий менінгіт, у зв'язку з ризиком запального синдрому відновлення імунної системи, що характеризується ризиком для життя (*умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості*):

- початок АРТ необхідно відтермінувати до того часу, поки не буде отримано докази стійкої клінічної відповіді на протигрибкову терапію; АРТ не слід розпочинати раніше, ніж за чотири тижні після початку терапії за схемою, що містить амфотерицин В, у комбінації з флуцитозином чи флюконазолом чи не раніше ніж через 4-6 тижнів після лікування флюконазолом у високих дозах (*умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості*)⁶;

⁴ Пацієнт із туберкульозом визначається як особа, котрій вперше чи повторно діагностовано захворювання на туберкульоз і котра розпочинає лікування та реєструється в межах національної програми лікування туберкульозу.

⁵ З обережністю тактику потрібно підбирати для людей, що живуть із ВІЛ та мають туберкульозний менінгіт, адже негайний початок АРТ є пов'язаним із більш важкими небажаними явищами ніж при ініціюванні АРТ через два місяці після початку лікування туберкульозу.

⁶ Це питання буде переглянуто в наступній редакції Настанов ВООЗ наприкінці 2017 року.

- у випадку осіб із ознаками та симптомами менінгіту АРТ потрібно відтермінувати до моменту отримання результатів люмбарної пункції;
- не існує жодних перспективних доказових даних, котрі б підтримали рішення щодо того, коли розпочинати АРТ серед осіб із клінічними проявами криптококової антигенемії після початку профілактичної протигрибкової терапії. Настанови Спілки клініцистів-експертів із ВІЛ із Південної Африки (67) рекомендують розпочинати АРТ за два тижні після початку терапії флюконазолом; негайний початок АРТ може розглядатися, якщо люмбарна пункція виключає криптококовий менінгіт серед осіб із позитивним результатом крові на криптококовий антиген.

Обґрунтування та додаткова аргументація

Широке ухвалення рекомендації щодо лікування всіх людей, що живуть із ВІЛ, за допомогою АРТ, незалежно від клінічної стадії чи ступеню імуносупресії, визначило потребу в перегляді підходів до часу початку АРТ. Станом на сьогодні стандартна підготовка до початку АРТ включає декілька консультативних сесій, котрі передують початку АРТ; такий період підготовки може тривати декілька тижнів чи місяців, і хоча він уможливорює проведення скринінгових досліджень та лікування опортуністичних інфекцій, він також створює додатковий тягар як для самої особи, так і для надавачів послуг, призводячи до втрат для подальшого спостереження, яким можна було би запобігти (68-70).

Для цілей оцінки впливу швидкого початку АРТ, включно з початком у день діагностування, було проведено систематичний огляд, котрий брав до уваги дані трьох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (64, 65, 71), 11 досліджень методом спостереження (обсерваційних досліджень) (68, 72-81) і п'ять якісних досліджень (66, 82-85). Із рандомізованих контрольованих клінічних досліджень два було проведено серед невагітних дорослих; у межах однокластерного рандомізованого клінічного дослідження приблизно чверть жінок були вагітними (64). Комбіновані інтервенції, включно з визначенням показника кількості лімфоцитів CD4 у місці надання послуг і повторним консультуванням, забезпечувалися в групі інтервенції в двох клінічних випробуваннях (64, 65). Два із вказаних клінічних випробувань пропонували початок АРТ у день діагностування ВІЛ; інше клінічне випробування пропонувало початок АРТ у день першого пов'язаного з ВІЛ клінічного візиту після отримання позитивного результату підтверджувальної діагностики. Обсерваційні дослідження забезпечили додаткові дані щодо вагітних жінок (72, 73, 77-79) і осіб із гострою стадією ВІЛ-інфекції (74-76).

У межах рандомізованих клінічних досліджень, котрі пропонували швидкий початок АРТ, ймовірність початку АРТ протягом 90 днів із моменту досягнення відповідності критеріям початку АРТ (пуловий ВР 1.3, 95% ДІ 1.23-1.39) і протягом 12 місяців із моменту досягнення відповідності критеріям початку

АРТ (ВР 1.09, 95% ДІ 1.05-1.13) було підвищено. Показники утримання на терапії станом на 12-й місяць (ВР 1.12, 95% ДІ 0.99-1.28), вірусної супресії станом на 12-й місяць (ВР 1.18, 95% ДІ 1.08-1.29) та смертності (ВР 0.47, 95% ДІ 0.24-0.93) зазнали позитивного впливу. У межах обсерваційних досліджень пропозиція швидкого початку АРТ призводила до вищої ймовірності початку АРТ протягом трьох місяців (ВР 1.53, 95% ДІ 1.11-2.10). Тим не менш, у межах обсерваційних досліджень не було отримано доказів, що пропозиція швидкого початку АРТ призводила до вищої ймовірності утримання на терапії (ВР 0.97, 95% ДІ 0.79-1.18), а ризик втрати для подальшого спостереження після початку АРТ збільшувався (пуловий ВР: 1.85, 95% ДІ 0.96-3.55).

Порівняння потенційних переваг та можливої шкоди

Залучення осіб із позитивним результатом тестування на ВІЛ до послуг із АРТ є програмним викликом (62, 86). Пропозиція швидкого початку АРТ, включно з початком у день діагностування ВІЛ, дозволяє збільшити кількість людей, котрі розпочинають АРТ, та знизити рівень смертності, і має потенціал і надалі знижувати рівні як передачі ВІЛ від матері до дитини, так і передачі інфекції ВІЛ-негативним партнерам.

Тим не менш, можлива шкода, яку було виявлено, включає потенційне випущення з уваги клінічних станів, котрі необхідно пролікувати до початку АРТ, ризик розвитку запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) серед осіб із важкою імуносупресією і потенційне відчуття примусу до початку АРТ, коли особа ще не готова психологічно. В умовах, коли працівники сфери охорони здоров'я відчують тиск щодо досягнення цілей щодо швидкого початку АРТ, це може призвести й до надлишкового та зайвого тиску на осіб щодо якомога ранішого початку АРТ. В окремому порядку необхідно також розглянути питання щодо жінок у окремих країнах, де середовище не сприяє ухваленню власного незалежного рішення щодо початку позитивної терапії.

Вартість та економічна ефективність

Три клінічних дослідження в межах систематичного огляду засвідчили економічну ефективність швидкого початку АРТ. У межах дослідження серед вагітних жінок, котре проводилося в Південній Африці, швидкий початок АРТ виявився дуже економічно ефективним у порівнянні зі стандартним підходом до надання цієї послуги: 1160 доларів США за рік врятованого життя з поправкою на якість (87). Друге випробування, котре також проводилося в Південній Африці, з'ясувало, що початок лікування в день діагностування ВІЛ є більш ефективним, хоча й більш дороговартісним, однак виявило також, що саме використання технологій визначення показника кількості лімфоцитів CD4 у межах існуючих місць надання послуг і призвело до зростання вартості (88). У межах клінічного дослідження в середовищі, що характеризується низьким рівнем поширеності ВІЛ, в Китаї, вартість за одну додаткову особу, котра отримує АРТ за спрощеним підходом до тестування та лікування, склала 83.80

доларів США, знизившись до показника в 9.69 доларів США протягом другого року реалізації інтервенції; загалом у звіті дослідження цю інтервенцію було охарактеризовано як ефективну та сталу для умов низького рівня поширеності ВІЛ (81).

Рівність, соціальна справедливість і прийнятність

Швидкий початок може підвищити рівень соціальної справедливості та покращити доступність АРТ для осіб, котрі би за інших умов були втраченими для подальшого спостереження через сесії підготовки до АРТ (65). Тим не менш, в умовах, що характеризуються обмеженим доступом до АРТ, пріоритети з початку АРТ повинні відштовхуватися від принципів клінічного сортування (тріажу), яке дозволить гарантувати, що саме особи з пізньою стадією ВІЛ-інфекції першочергово отримують доступ до догляду та лікування. Керівні принципи, що вималювалися під час консультацій на рівні громади щодо швидкого початку АРТ, полягають у отриманні якомога точніших даних та ухваленні рішення щодо початку АРТ через процес консультацій між працівниками сфери охорони здоров'я і людьми, що живуть із ВІЛ (89).

Бар'єри та занепокоєння стосовно прийнятності початку АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ, озвучені людьми, що живуть із ВІЛ, включали: недостатність часу, який відводиться на усвідомлення інформації вагітними жінками (82), обмеженість часових меж для розкриття ВІЛ-статусу, що потенційно може призвести до стигми та конфліктів, включно з домашнім насильством (66), потреба вагітних жінок отримати схвалення їхніх партнерів перед початком прийому АРТ (83) та невпевненість щодо правдивості результату тестування на ВІЛ і вимога проведення підтверджувального тестування (83). З масштабуванням політики «лікування всіх» повинна посилюватися й оцінка та моніторинг цих факторів.

Окремо необхідно розглянути прийнятність швидкого початку АРТ серед конкретних популяцій. Станом на сьогодні доказові дані щодо швидкого початку АРТ було отримано виключно для дорослих. Підготовка дітей та їхніх опікунів до початку АРТ, особливо за умов призначення сиропу, може вимагати додаткових зусиль та підтримки. Підлітки та дорослі люди молодого віку повинні залучатися до спільного ухвалення рішення щодо початку АРТ, адже виключеність із цього процесу може призвести до проблем із прихильністю в подальшому. Ключовим популяціям повинен пропонуватися швидкий початок, однак у них можуть виникати додаткові медичні та психологічні проблеми, а також проблеми з прихильністю, обумовлені різними факторами ще до початку АРТ. Для осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, пріоритет повинен віддаватися програмам обміну голками та шприцами та опіоїдній ізамісній терапії, однак остання не повинна вважатися передумовою початку чи утримання на АРТ для осіб, котрі вживають опіоїди. Швидкий початок повинен також пропонуватися особам, котрі повторно повертаються в систему

медичного нагляду. Оцінка стану таких осіб повинна проводитися в атмосфері неосуду з обговоренням причин, чому вони припинили звертатися за послугами до системи медичного нагляду та перервали прийом АРТ; при цьому їм повинна пропонуватися можливість швидкого повторного початку АРТ, включно з початком у день звернення.

Реалістичність

Як працівники сфери охорони здоров'я так і керівники програм з лікування та попередження ВІЛ зазначили, що швидкий початок АРТ чи початок АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ є реалістичним заходом для всіх популяцій, не зважаючи на окремі конкретні виклики та труднощі, з якими зіштовхуються ключові групи. Питання прихильності та обмеженості часу для проходження всіх необхідних клінічних досліджень та процедур, включно з повторним тестуванням на ВІЛ перед початком АРТ, стали основними занепокоєннями, зазначеними стосовно реалістичності. У межах одного клінічного дослідження повідомлялося про подібні бар'єри, як-от потреба в клінічному підтвердженні діагнозу туберкульозу, наявність 3 або 4 клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ, котра вимагає лікування, недостатність часу для здійснення всіх дій у той же день та особисті побажання (65).

Доступ до базових лабораторних досліджень може вплинути на реалістичність початку АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ. Базовий показник кількості лімфоцитів CD4 має бути визначеним, а пакет інтервенцій для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції повинен забезпечуватися в той же день. Тим не менш, неможливість виконання таких тестів або потенційні затримки з отриманням результатів тестування не повинні впливати на своєчасність початку АРТ, за винятком випадків, коли до цього є клінічні показання (клінічно обґрунтована підозра на туберкульоз чи криптококовий менінгіт, у випадку чого АРТ потрібно відтермінувати для проведення подальших досліджень та ухвалення інформованого рішення щодо лікування цих станів). Превентивну терапію туберкульозу, профілактику ко-тримоксазолом і, якщо до цього є показання, превентивну терапію флюконазолом та АРТ необхідно розпочинати одночасно.

Міркування щодо реалізації

ВООЗ рекомендує підтвердити ВІЛ-позитивний статус перевіркою другого зразка; якщо дозволяють обставини, та сама стратегія та алгоритм тестування повинні виконуватися іншим оператором. Такого підходу потрібно дотримуватися в умовах, де швидкий початок АРТ впроваджується задля мінімізації ризику хибних результатів діагностики.

Зведені настанови ВООЗ із АРВ-препаратів від 2016 року (29) містять рекомендації щодо того, де та ким повинен здійснюватися початок АРТ, включно з децентралізацією початку АРТ на рівень периферійних центрів охорони здоров'я та розподілом функцій на рівень спеціально навчених надавачів послуг сфери охорони здоров'я з рівнем спеціалізації нижче лікаря, включно з санітарами та медичними сестрами. Для цілей реалізації швидкого початку АРТ, включно з початком безпосередньо в день підтверджуючої діагностики, необхідно сприяти децентралізації та розподілу функцій, забезпечуючи належне навчання у межах використання переглянутих підходів до консультування. Початок АРТ для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції може бути реалістичним у межах децентралізованих сайтів та може забезпечуватися через доступ до діагностичних потужностей у місці надання послуг. Надавачі послуг сфери охорони здоров'я з рівнем спеціалізації нижче лікаря, пройшовши спеціальне навчання, можуть ініціювати швидкий початок АРТ, однак слідуючи при цьому чітким критеріям переадресації, що дозволить переконатися, що всі особи, які цього потребують, отримають доступ до належних досліджень та догляду з боку спеціалістів.

Замість навчання з питань ВІЛ та АРТ за декілька сесій перед початком АРТ необхідно внести певні корективи в графік консультування та час його проведення. Якщо початок АРТ здійснюватиметься в той же день, пріоритетним стає питання негайної розробки плану прихильності та ідентифікації небажаних явищ. Існують доказові дані, котрі свідчать, що формування належного рівня прихильності в період безпосередньо після початку АРТ є важливим для довгострокового успіху лікування (90). Подальше консультування для розбудови грамотності з питань лікування, включно з потребою формування позитивної оптимальної прихильності, наданням інформації щодо моніторингу АРТ та опцій майбутньої диференціації догляду та лікування повинно відбуватися в межах наступних сесій впродовж перших місяців прийому АРТ. Тим клієнтам, котрі не готові розпочинати АРТ безпосередньо в день підтверджувальної діагностики, потрібно розкрити суть підготовки до АРТ впродовж семи днів із моменту діагностування ВІЛ-інфекції, паралельно розглядаючи реалістичність поїздок особи до медичного закладу. В умовах, де консультування на тему початку АРТ проводиться соціальними працівниками з рівня громади чи досвідченими та додатково навченими клієнтами, ці заходи можуть проводитися на рівні громади (68).

Гнучкість проведення цих сесій полягає в їхній адаптації до сприйняття особами, котрим потрібно більше часу для підготовки до початку АРТ. Водночас повинні розроблятися контрольні переліки в допомогу клініцистам у їхньому оцінюванні клінічної та психологічної готовності осіб із подальшою оцінкою впливу такого підходу на робоче навантаження.

Доступність діагностики показника кількості лімфоцитів CD4 та туберкульозу, а також тестів бокового зсуву на криптококовий антиген (цільна кров, плазма чи сироватка) у місці надання послуг може також сприяти програмній реалізації пакету догляду та лікування для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції, розширюючи доступ таких осіб до відповідної профілактичної терапії чи лікування «на випередження», коли для цього є показання, та уможливаючи швидке проведення досліджень на туберкульоз перед початком АРТ.

Насамкінець, процес початку слід адаптувати у зв'язку з усвідомленням збільшення кількості людей, котрі повторно потраплять у систему медичного нагляду після певного періоду перерваного лікування. Для прикладу, для подолання стигми, котра може бути пов'язаною з поверненням до системи медичного нагляду, у Південній Африці було започатковано клініки «Welcome Back» (дослівний переклад «ласкаво просимо назад») для підтримки тих, хто припинив прийом АРТ, однак бажає повернутися до терапії та отримати підтримку під час її продовження.

3.4 Особливі міркування щодо дітей, що живуть із ВІЛ, котрі є госпіталізованими чи важкохворими

Два нещодавно проведених клінічних дослідження дозволяють зробити висновок, що дуже швидкий початок АРТ може бути не прийнятним для важкохворих дітей. У межах першого дослідження, котре проводилося в Південній Африці, дітей молодшого віку (медіана віку = 23 місяці) із важкою гострою недостатністю або порушенням харчування було рандомізовано для отримання АРТ протягом 14 днів із моменту госпіталізації чи відтермінування АРТ до подолання проблем із порушенням харчування. Результати дозволяють зробити висновок, що відтермінування АРТ покращило темп відновлення імунної системи й вірусну супресію та позитивно вплинуло на антропометричні показники, однак групи, що отримували лікування, не відрізнялися в розрізі показника смертності (91). Такі дані суперечать результатам, отриманим під час ретроспективного нерандомізованого клінічного дослідження, котре проводилося в Малаві й з'ясувало, що початок АРТ протягом 21 дня з моменту початку амбулаторного терапевтичного вигодовування був пов'язаним із покращеними результатами серед дітей, що живуть із ВІЛ, з неускладненими недостатністю або порушенням харчування (92). Під час іншого випробування, котре проводилося в Кенії, госпіталізованих дітей, що живуть із ВІЛ (медіана віку 23 місяці), було рандомізовано на групу початку АРТ протягом 48 годин

проти 7-14 днів у іншій групі. Хоча групи лікування не відрізнялися в розрізі показника смертності, експерти дослідження дійшли висновку, що швидкий початок лікування (негайний або протягом 14 днів) є безпечним, а швидкий початок АРТ є критично важливим у сенсі зниження дуже високого рівня смертності, котрий спостерігався загалом – 21% дітей помирали впродовж шести місяців подальшого спостереження (93). Загалом, хоча початок АРТ залишається пріоритетом, особливо для дітей до п'яти років і дітей, у котрих спостерігаються симптоми, своєчасне лікування клінічних станів, до ведення яких потрібно вдатися без зволікань, все ж є пріоритетом номер один.

3.5 Прогалини в галузі наукових досліджень

Подальша реалізація досліджень є необхідною для оцінки адаптації систем, котра є важливою для забезпечення швидкого початку АРТ чи початку АРТ безпосередньо в день діагностування ВІЛ у програмних умовах. Сюди належить аналіз того, як оцінюється клінічна готовність, включно з пакетом діагностики, профілактики та скринінгових досліджень на предмет пізньої стадії ВІЛ-інфекції, та як оцінюється психологічна готовність у контексті перевантажених операційних умов, а також аналіз підходів до підтримки прихильності. Важливі питання клінічного виміру, які стосуються ситуацій, за яких АРТ розпочинається до отримання результатів лабораторних досліджень (CD4, CrAg), та питання щодо того, яких же дій вживати, коли результати отримано, вимагають подальших досліджень. Доказові дані щодо впливу швидкого початку АРТ на довгострокові результати в програмних умовах є обмеженими, до того ж не існує доказових даних щодо підлітків та дітей, котрі потребують спеціальних інтервенцій із консультування для вирішення питання як розкриття ВІЛ-статусу, так і правильного введення та дозування АРТ опікунами та особами, котрі здійснюють догляд. Насамкінець, підходи до підтримки швидкого початку серед ключових популяцій та тих, хто повторно починає АРТ, також потребують більш глибокого дослідження.

4. ПЛАНИ ЩОДО ОНОВЛЕННЯ, ПОШИРЕННЯ ТА ОЦІНКИ

Ці настанови буде опубліковано як веб-продукт, доступний для поширення, і підтримано публікацією систематичного огляду та доказових даних, на яких базуються ці рекомендації, котра пройде незалежне рецензування. Департамент ВООЗ із питань ВІЛ працюватиме спільно з регіональним бюро ВООЗ та країновими офісами для подальшого поширення та адаптації цих рекомендацій на рівні країни. Важливі в контексті цих рекомендацій редакції настанов охоплюють перегляд настанови щодо профілактики, діагностики та ведення

випадків криптококової інфекції та перегляд алгоритму моніторингу осіб, котрі отримують АРТ.

Ці настанови буде включено до наступної повної редакції зведених настанов ВООЗ із питань АРВ-препаратів. Відповідно до плану, перегляд та оновлення зведених настанов ВООЗ із питань АРВ-препаратів відбувається кожні 2-3 роки. Технічний перегляд кожного розділу відбувається динамічно зі зміною доказової бази та потреб користувачів.

Процес оцінки буде здійснено 2018 року задля оцінювання впровадження рекомендацій у настанови національного рівня.

ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Global AIDS update 2016. Geneva: UNAIDS; 2016 (<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>, accessed 19 May 2017).
2. 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; 8:12-8.
3. 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 19 May 2017).
4. Tymejczyk O, Brazier E, Yiannoutsos C, Wools-Kaloustian K, Althoff K, Crabtree-Ramirez et al. The impact of HIV treatment guideline expansion on the timeliness of ART initiation following enrollment in HIV care. 21st International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases, Lisbon, Portugal, 30 March-1 April 2017. Abstract 30.
5. IeDEA and ART Cohort Collaborations ARTC et al. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:e8-16.
6. Waldrop G, Doherty M, Vitoria M, Ford N. Stable patients and patients with advanced disease: consensus definitions to support sustained scale up of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2016; 21:1124-30.
7. Egger M, May M, Chene 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.
8. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286:2568-77.
9. Walker AS, Prendergast AJ, Mugenyi P, Munderi P, Hakim J, Kekitiinwa A et al. Mortality in the year following antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults and children in Uganda and Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:1707-18.
10. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/pL) with HIV infection. *HIV Med*. 2004; 5:93-8.
11. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*. 2006; 368:505-10.

12. 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 IeDEA- SA Collaboration. *PLoS ONE*. 2013; 8:e81037.
13. 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.
14. Carmona S, Bor J, Nattey C, Maughan-Brown B, Maskew M, Fox MP et al. Persistent high burden of advanced HIV disease in South Africa: data from a longitudinal nationwide laboratory cohort. 9th IAS Conference on HIV Science, Paris, France, 23-26 July 2017.
15. Anderegg N, Kirk O on behalf of IeDEA-Global Adults and COHERE. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries. 21st International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases, Lisbon, Portugal, 30 March-1 April 2017. Abstract 12.
16. Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Nguyen DT et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections and mortality during antiretroviral therapy in a cohort of adult HIV- infected individuals in Hanoi, 2007-2014. *PLoS ONE*. 2016; 11 :e0150781.
17. Kranzer K, Ford N. Unstructured treatment interruption of antiretroviral therapy in clinical practice: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2011; 16:1297-313.
18. McMahon JH, Spelman T, Ford N, Greig J, Mesic A, Ssonko C et al. Risk factors for unstructured treatment interruptions and association with survival in low to middle income countries. *AIDS Res Ther*. 2016; 13:25.
19. Meintjes G, Kerkhoff AD, Burton R, Schutz C, Boulle A, Van Wyk G et al. HIV-related medical admissions to a South African district hospital remain frequent despite effective antiretroviral therapy scale-up. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e2269.
20. IeDEA/COHERE - WHO collaboration. Global trends in CD4 cell count at start of antiretroviral treatment: collaborative study of treatment programs, on behalf of the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) collaboration and the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE). Berne: University of Berne; 2017.
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:e438-44.
22. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J et al. Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-

- infected adults in low- and middle- income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016; 62:1595-603.
23. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS*. 1993; 7:1569-79.
24. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, et al. 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; 29:1987-2002.
25. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en, accessed 19 May 2017).
26. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016; 19:20714.
27. Wiseman CA, Schaaf HS, Cotton MF, Gie RP, Jennings T, Whitelaw A et al. Bacteriologically confirmed tuberculosis in HIV-infected infants: disease spectrum and survival. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15:770-5.
28. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17:285-95.
29. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 19 May 2017).
30. Gaskell KM, Feasey NA, Heyderman RS. Management of severe non-TB bacterial infection in HIV-infected adults. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13:183-95.
31. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13:13-24.
32. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. [Epub ahead of print].
33. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23:525-30.

34. Meiring ST, Quan VC, Cohen C, Dawood H, Karstaedt AS, McCarthy KM et al. A comparison of cases of paediatric-onset and adult-onset cryptococcosis detected through population-based surveillance, 2005-2007. *AIDS*. 2012; 26:2307-14.
35. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. [Epub ahead of print].
36. Rabaud C, May T, Amiel C, Katlama C, Leport C, Ambroise-Thomas P et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French national survey. *Medicine (Baltimore)*. 1994; 73:306-14.
37. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med*. 2017; 18:115-24.
38. Ford N, Shubber Z, Saranchuk P, Pathai S, Durier N, O'Brien DP et al. Burden of HIV-related cytomegalovirus retinitis in resource-limited settings: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2013; 57:1351-61.
39. Manicklal S, van Niekerk AM, Kroon SM, Hutto C, Novak Z, Pati SK et al. Birth prevalence of congenital cytomegalovirus among infants of HIV-infected women on prenatal antiretroviral prophylaxis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:1467-72.
40. Lewden C, Sobesky M, Cabie A, Cabie A, Couppie P, Boulard F et al. [Causes of death among HIV infected adults in French Guyana and the French West Indies in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Med Mal Infect*. 2004; 34:286-92.
41. Le T, Wolbers M, Chi NH, Quang VM, Chinh NT, Lan NP et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:945-52.
42. Hu Y, Zhang J, Li X, Yang Y, Zhang Y, Ma J et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in mainland China. *Mycopathologia*. 2013; 175:57-67.
43. Le T, Kinh NV, Tung NLN et al. A randomised controlled trial of induction therapy of *Talaromyces marneffei* infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 13-16 February 2017. Abstract 83.
44. Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G, Chiller T. The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12:123-8.
45. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Siika A, Mallewa J, Agutu C et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017; 377; 233-45.

46. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:2173-82.
47. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, Namusoke D, Whitworth J, Coutinho A et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11:933-41.
48. Algorithm for managing people living with HIV and suspected of having TB (seriously ill). Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/tb/areas-of-work/tb-hiv/algorithms_for_diagnosis_and_management_of_hiv-associated_tb.pdf?ua=1, accessed 19 May 2017).
49. Bahr N, Boulware DR, Marais S, Scriven J, Wilkinson RJ, Meintjes G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15:583-93.
50. Kimaro GD, Mfinanga S, Simms V, Kivuyo S, Bottomley C, Hawkins N et al. The costs of providing antiretroviral therapy services to HIV-infected individuals presenting with advanced HIV disease at public health centres in Dar es Salaam, Tanzania: findings from a randomised trial evaluating different health care strategies. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0171917.
51. 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; 19:968-77.
52. Luzinda K, Buard V, Damiani I, Sedlimaier Ouattara S, Kuleile M, Mots'oane T et al. Cryptococcal antigen screening by lay cadres using a rapid test at the point of care: a feasibility study in rural Lesotho. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Vancouver, Canada, 19-22 July 2015. Abstract TUPED778.
53. ARROW Trial team, Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K, Mugenyi P, Nahiry-Ntege P 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.
54. le Roux DM, Cotton MF, le Roux SM, Whitelaw A, Lombard CJ, Zar HJ. Bacteremia in human immunodeficiency virus-infected children in Cape Town, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:904-6.
55. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization, 2016

- (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en, accessed 19 May 2017).
56. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2017.
57. WHO vaccine position papers [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers, accessed 19 May 2017).
58. WHO position paper on measles vaccine. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92;205-20.
59. Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Pugliese P, Joly V, Valantin MA et al. Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. *J Acquir Immune Defic Syndr.* [Epub ahead of print].
60. Kitso C, Siika A, Szubert A, Mallewa J, Bwakura-Dangarembizi M, Kabahenda S et al. 12- week raltegravir-intensified quadruple therapy versus triple first-line ART reduces viral load more rapidly but does not reduce mortality in severely immunosuppressed African HIV-infected adults and older children: the REALITY trial. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa, 22-26 July 2016 (Abstract FRAB0102LB).
61. Fox RC, Goemaere E. They call it "patient selection" in Khayelitsha: the experience of Medecins Sans Frontieres-South Africa in enrolling patients to receive antiretroviral treatment for HIV/AIDS. *Camb Q Healthc Ethics.* 2006; 15:302-12.
62. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med.* 2011 ; 8:e1001056.
63. Bastard M, O'Brien D, Casas E, Greig J, Telnov A, Ferreyra C et al. Risk factors for mortality and lost to follow-up before antiretroviral therapy: a multicentric retrospective cohort study of 41 Medecins Sans Frontieres HIV programmes. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Vancouver, Canada, 18-22 July 2015. Abstract WEPEB368.
64. Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, Katuramu R, Kampiire L, Wallenta J et al. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in Africa: a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet HIV.* 2016; 3:e539-48.
65. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletle G et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT Randomized Controlled Trial. *PLoS Med.* 2016; 13:e1002015.

66. Helova A, Akama E, Bukusi EA, Musoke P, Nalwa WZ, Odeny TA et al. Health facility challenges to the provision of option B+ in western Kenya: a qualitative study. *Health Policy Plan.* 2017; 32:283-91.
67. Southern African HIV Clinicians Society. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. *S Afr J HIV Med.* 2013; 14:2.
68. Wilkinson L, Duvivier H, Patten G, Solomon S, Mdani L, Patel S et al. Outcomes from the implementation of a counselling model supporting rapid antiretroviral treatment initiation in a primary healthcare clinic in Khayelitsha, South Africa. *S Afr J HIV Med.* 2015; 16(1).
69. Siedner MJ, Lankowski A, Haberer JE, Kembabazi A, Emenyonu N, Tsai AC et al. Rethinking the "pre" in pre-therapy counseling: no benefit of additional visits prior to therapy on adherence or viremia in Ugandans initiating ARVs. *PLoS ONE.* 2012; 7:e39894.
70. Myer L, Zulliger R, Pienaar D. Diversity of patient preparation activities before initiation of antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *Trop Med Int Health.* 2012; 17:972-7.
71. Koenig S, Dorvi N, Severe P, Riviere C, Faustin M, Perodin C et al. Same-day HIV testing and antiretroviral therapy initiation results in higher rates of treatment initiation and retention in care. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa, 22-26 July 2016. Abstract WEAE0202.
72. Black S, Zulliger R, Myer L, Marcus R, Jeneker S, Taliep R et al. Safety, feasibility and efficacy of a rapid ART initiation in pregnancy pilot programme in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J.* 2013; 103:557-62.
73. Chan AK, Kanike E, Bedell R, Mayuni I, Manyera R, Mlotha W et al. Same day HIV diagnosis and antiretroviral therapy initiation affects retention in option B+ prevention of mother- to-child transmission services at antenatal care in Zomba District, Malawi. *J Int AIDS Soc.* 2016; 19:20672.
74. De Souza MS, Phanuphak N, Pinyakorn S, Trichavaroj R, Pattanachaiwit S, Chomchey N et al. Impact of nucleic acid testing relative to antigen/antibody combination immunoassay on the detection of acute HIV infection. *AIDS.* 2015; 29:793-800.
75. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1-infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther.* 2017; 22:77-80.

76. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, Morris SR, Mehta SR, Gianella S et al. Rapid HIV viral load suppression in those initiating antiretroviral therapy at first visit after HIV diagnosis. *Sci Rep*. 2016; 6:32947.
77. Kerschberger B, Mazibuko S, Zabsonre I, Teck R, Kabore S, Etoor D et al. Outcomes of patients initiating ART under the WHO test & treat approach. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa, 22-26 July 2016 Abstract TUPEB060.
78. Langwenya N, Phillips T, Zerbe A, Petro G, Bekker L-G, McIntyre J et al. Immediate initiation of antiretroviral therapy in PMTCT programmes is not associated with non-adherence during pregnancy: a cohort study. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canada, 19-22 July 2015. Abstract WEPED866.
79. Mitiku I, Arefayne M, Mesfin Y, Gizaw M. Factors associated with loss to follow-up among women in option B+ PMTCT programme in northeast Ethiopia: a retrospective cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2016; 19:20662.
80. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 74:44-51.
81. Wu Z, Zhao Y, Ge X, Mao Y, Tang Z, Shi CX et al. Simplified HIV testing and treatment in China: analysis of mortality rates before and after a structural intervention. *PLoS Med*. 2015;12:e1001874.
82. Black S, Zulliger R, Marcus R, Mark D, Myer L, Bekker LG. Acceptability and challenges of rapid ART initiation among pregnant women in a pilot programme, Cape Town, South Africa. *AIDS Care*. 2014; 26:736-41.
83. Katirayi L, Namadingo H, Phiri M, Bobrow EA, Ahimbisibwe A, Berhan AY et al. HIV-positive pregnant and postpartum women's perspectives about option B+ in Malawi: a qualitative study. *J Int AIDS Soc*. 2016; 19:20919.
84. Maek-a-nantawat W, Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Pakam C, Kanteeranon T, Chaiya O et al. Attitudes toward, and interest in, the test-and-treat strategy for HIV prevention among Thai men who have sex with men. *AIDS Care*. 2014; 26:1298-302.
85. Nakanwagi S, Matovu JK, Kintu BN, Kaharuza F, Wanyenze R. Facilitators and barriers to linkage to HIV care among female sex workers receiving HIV testing services at a community-based organization in periurban Uganda: a qualitative study. *J Sex Transm Dis*. 2016; 2016:7673014.
86. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012; 26:2059-67.

87. Zulliger R, Black S, Holtgrave DR, Ciaranello AL, Bekker LG, Myer L. Cost-effectiveness of a package of interventions for expedited antiretroviral therapy initiation during pregnancy in Cape Town, South Africa. *AIDS Behav.* 2014; 18:697-705.
88. Long L, Maskew M, Brennan A, Mongwenyana C, Nyoni C, Maletse G et al. Cost-effectiveness of same-day treatment initiation in South Africa. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 13-16 February 2017. Abstract 1050.
89. International Treatment Preparedness Coalition. Should antiretroviral therapy be offered the same day as diagnosis? Gaborone 2017 (<http://itpcglobal.org/antiretroviral-therapy-offered-day-diagnosis>, accessed 19 May 2017).
90. Protopopescu C, Carrieri M, Raffi F, Hardel L, Sobel A, Perronne C et al. Persistent effect of early (M4) adherence to antiretroviral therapy on long-term prolonged virological response in HIV-infected patients: results from the 12-year follow-up of the ANRS C08 APROCO-COPILOTE cohort. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Vancouver, Canada, 19-22 July 2015 (Abstract TUPEB291).
91. Archary M, Sartorius B, La Russa P, Sibaya T, Healey M, Bobat R et al. HIV infected children with severe acute malnutrition. Early versus delayed initiation. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 13-16 February 2017. Abstract 817LB.
92. Kim MH, Cox C, Dave A, Draper HR, Kabue M, Schutze GE et al. Prompt initiation of ART With therapeutic food is associated with improved outcomes in HIV-infected Malawian children with malnutrition. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 59:173-6.
93. Njuguna N, Cranmer L, Otieno V, Okinya H, Benki-Nugent S, Stern J et al. Urgent versus post-stabilization ART in hospitalized children: a randomized trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 22-25 February 2016. Abstract 38.

ДОДАТКИ

- Додаток 1. Короткий виклад рекомендацій для пакету догляду та лікування осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції
- Додаток 2. Методи розробки настанов
- Додаток 3. Повідомлення про виникнення особистої зацікавленості

ДОДАТОК 1. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПАКЕТУ ДІАГНОСТИЧНИХ ТА СКРИНІНГОВИХ ІНТЕРВЕНЦІЙ ДЛЯ ОСІБ ІЗ ПІЗНЬОЮ СТАДІЄЮ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Інтервенція	Показник кількості лімфоцитів CD4	Дорослі	Підлітки	Діти
Використання тесту Xpert® MTB/RIF (аналіз на предмет виявлення мікобактерії туберкульозу/резистентності до рифампіцину) для цілей діагностики туберкульозу ^a	Будь-які	Тест Xpert® MTB/RIF повинен використовуватися замість традиційної мікроскопії, посіву культури та аналізу чутливості до лікарських засобів у якості пріоритетного діагностичного тесту для визначення туберкульозу та мультирезистентного туберкульозу, пов'язаного з ВІЛ. <i>Наполеглива рекомендація, доказові дані високого рівня якості</i> Так само як і для дорослих <i>Наполеглива рекомендація, доказові дані високого рівня якості</i>	Так само як і для дорослих <i>Наполеглива рекомендація, доказові дані дуже низького рівня якості</i>	Так само як і для дорослих <i>Наполеглива рекомендація, доказові дані дуже низького рівня якості</i>
	Будь-які	Тест Xpert® MTB/RIF повинен використовуватися як пріоритетний у порівнянні із традиційною мікроскопією та посівом культури у якості діагностичного тесту для зразків спинномозкової рідини пацієнтів, для яких існує підозра на туберкульозний менінгіт.	Так само як і для дорослих <i>Наполеглива рекомендація, доказові дані дуже низького рівня якості</i>	Так само як і для дорослих <i>Наполеглива рекомендація, доказові дані дуже низького рівня якості</i>
	Будь-які	Тестом Xpert® MTB/RIF можна замінити зазвичай застосовувані дослідження (включно з традиційною мікроскопією, посівом культури або патологічної гістології) для тестування специфічних зразків (лімфатичні вузли, гній та інші тканини) осіб щодо яких є підозра у наявності позалегенового туберкульозу. <i>Умовна рекомендація, доказові дані дуже низького рівня якості</i>	Так	Ні
Використання LF-LAM для діагностики туберкульозу ^a	≤100 клітин/мм ³	LF-LAM може використовуватися для підтримки діагностування активного туберкульозу серед госпіталізованих до	Ця рекомендація є застосовною до підлітків на основі	Примітка: Ця рекомендація є також застосовною до дітей, що

		<p>стаціонару дорослих, що живуть із ВІЛ, з ознаками та симптомами туберкульозу (легеневого та/або позалегенового, рівень лімфоцитів CD4 котрих < 100 клітин/мм³) чи людей, що живуть із ВІЛ, котрі є серйозно хворими (частота дихальних рухів > 30 вдихів на хвилину, температура тіла > 39°C, частота серцевих скорочень > 120 ударів на хвилину і/або неможливість пересування без сторонньої допомоги) незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4 чи за умов невідомого рівня лімфоцитів CD4.</p> <p><i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p> <p>Примітка: Ця рекомендація може застосовуватися до осіб, що перебувають у стаціонарних відділеннях, з ознаками та симптомами туберкульозу (легеневого і/або позалегенового), показник кількості лімфоцитів CD4 котрих становить < 100 клітин/мм³ чи котрі є серйозно хворими незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4 чи за умов невідомого рівня лімфоцитів CD4.</p> <p>Тест LF-LAM не повинен використовуватися як скринінгове дослідження для визначення активної форми туберкульозу.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p>	генералізованих даних щодо дорослих.	живуть із ВІЛ, з ознаками та симптомами туберкульозу (легеневого та/або позалегенового) із зазначенням того факту, що дані є вкрай обмеженими і існує занепокоєння стосовно специфічності дослідження LF-LAM серед дітей.
Використання скринінгового дослідження на криптококовий антиген	≤100 клітин/мм ³	<p>Рутинне використання скринінгу сироватки чи плазми крові на криптококовий антиген серед АРТ-наївних дорослих можна розглянути перед початком (чи відновленням прийому) АРТ серед осіб із показником кількості лімфоцитів CD4 на рівні</p>	Скринінг на криптококовий антиген рекомендовано для підлітків	Не рекомендовано
		<p><i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p>	<p><i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p>	<p><i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p>

		менше 100 клітин/мм ³		
--	--	----------------------------------	--	--

^aНегативний результат тесту Xpert® MTB/RIF (аналіз на предмет виявлення мікобактерії туберкульозу/резистентності до рифампіцину) (особливо при використанні зразків спинномозкової рідини) чи тесту LF-LAM не виключає діагноз туберкульозу.

Рекомендації для пакету інтервенцій із профілактики для осіб із пізньою стадією ВІЛ-інфекції

Інтервенція	Показання щодо початку			Показання щодо припинення		
	Дорослі	Підлітки	Діти	Дорослі	Підлітки	Діти
Профілак-тика ко-тримокса-золом	<p>Важка клінічна стадія чи одна із останніх стадій ВІЛ (3 або 4 клінічна стадія захворювання за класифікацією ВООЗ) і/або показник кількості лімфоцитів CD4 < 350 клітин/мм³.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані середнього рівня якості</i></p> <p>Малярія і/або серйозні бактеріальні інфекції, котрі характеризуються значним рівнем поширеності: ко-тримоксазол, профілактика повинна розпочатися незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4 чи клінічної стадії за класифікацією ВООЗ.</p> <p><i>Умовна рекомендація, доказові дані середнього рівня якості</i></p>	<p>Так як і для дітей</p>	<p>Незалежно від клінічної стадії та стану імунної системи. Пріоритет повинен надаватися усім дітям молодше п'яти років незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4 чи клінічної стадії захворювання, особам із важкою клінічною стадією чи однією із останніх стадій ВІЛ (3 або 4 клінічна стадія захворювання за класифікацією ВООЗ) і/або особам із показником кількості лімфоцитів ≤ 350 клітин/мм³.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, high-quality доказові дані</i></p>	<p>Особа, клінічно стабільна на АРТ, з ознаками відновлення імунної системи і вірусною супресією</p> <p><i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p> <p>Малярія і/або серйозні бактеріальні інфекції характеризуються значною поширеністю: профілактика ко-тримоксазолом повинна продовжуватися незалежно від показника кількості лімфоцитів CD4 чи клінічної стадії за класифікацією ВООЗ.</p> <p><i>Умовна рекомендація, доказові дані середнього рівня якості</i></p>	<p>Так як і для дітей</p>	<p>Високий рівень поширеності малярії і/або серйозних бактеріальних інфекцій: продовжувати незалежно від того чи надається АРТ.</p> <p><i>Умовна рекомендація, доказові дані середнього рівня якості</i></p> <p>Низький рівень поширеності малярії і/або серйозних бактеріальних інфекцій: припиняти прийом для дітей, стан котрих є клінічно стабільним і/або котрі досягли вірусної супресії на АРТ протягом щонайменш 6 місяців та характеризуються показником кількості лімфоцитів CD4 > 350 клітин/мм³.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані дуже низького рівня якості</i></p>
Превентивне лікування	Скринінгові дослідження у межах	Так само як і для дорослих	Старше 12 місяців та без підозри на	Після шести чи принаймні 36 місяців	Після шести чи принаймні 36	Після шести місяців

Інтервенція	Показання щодо початку			Показання щодо припинення			
	Дорослі	Підлітки	Діти	Дорослі	Підлітки	Діти	
туберкульозу	<p>клінічного алгоритму; ті, котрі наразі не повідомляють наявності будь-яких наступних симптомів: кашель, лихоманка, втрата ваги чи нічна пітливість скоріш за все не мають активного туберкульозу і їм повинна пропонуватися превентивна терапія ізоніазідом.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані середнього рівня якості</i></p> <p>Невідомий чи позитивний результат туберкулінової шкірної проби та відсутність підозри на активну форму туберкульозу: щонайменш шість місяців превентивної терапії ізоніазідом незалежно від ступеню імуносупресії, ART статусу, попереднього лікування туберкульозу чи стану вагітності.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані високого рівня якості</i></p> <p>В умовах обмежених</p>		<p>туберкульоз на основі скринінгу симптомів та за відсутності контакту із випадками туберкульозу: шість місяців превентивної терапії ізоніазідом (10 мг/кг на день, діапазон - 7-15 мг/кг, максимальна доза 300 мг/день) якщо країна, у якій вони проживають, характеризується середовищем із високим рівнем поширеності туберкульозу.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p> <p>Молодше 12 місяців: виключно ті, хто мали контакт із випадками туберкульозу після чого діагноз туберкульозу був виключений (використання досліджень) повинні отримати шість місяців превентивної терапії ізоніазідом.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p> <p>Старше 12 місяців: без</p>	<p>відповідно до прийнятої рекомендації</p>	<p>до місяців відповідно до прийнятої рекомендації</p>		

Інтервенція	Показання щодо початку			Показання щодо припинення		
	Дорослі	Підлітки	Діти	Дорослі	Підлітки	Діти
	<p>ресурсів зі значною кількістю нових випадків туберкульозу і передачі, дорослі із невідомим чи позитивним результатом туберкулінової шкірної проби і ті, для кого було виключено діагноз активного туберкульозу: щонайменш 36 місяців превентивної терапії ізоніазидом незалежно від ступеню імуносупресії, ART статусу, попереднього лікування туберкульозу чи стану вагітності.</p> <p><i>Наполеглива рекомендація, доказові дані середнього рівня якості</i></p>		<p>підозри на туберкульоз на основі скринінгу симптомів і відсутність контакту із випадками туберкульозу – можуть бути запропоновані шість місяців превентивної терапії ізоніазидом (10 мг/кг на день, діапазон – 7-15 мг/кг, максимальна доза 300 мг/день) якщо країна, у якій вони проживають, характеризується середовищем із середнім чи низьким рівнем поширеності туберкульозу.</p> <p><i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p> <p>Усі діти, що живуть із ВІЛ, після успішного завершення лікування туберкульозу, повинні отримати превентивну терапію ізоніазидом протягом додаткових 6 місяців.</p> <p><i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i></p>			
<p>Профілактична протигрибкова терапія: флюконазол 800 мг/день протягом</p>	<p>Позитивний результат скринінгового дослідження крові на криптококовий</p>	<p>Так само як і для дорослих</p>	<p>Не застосовно, адже скринінгове дослідження не рекомендовано</p>	<p>Якщо можливості моніторингу вірусного навантаження немає:</p>	<p>Так само як і для дорослих^b</p>	<p>Не застосовно, адже скринінгове дослідження не рекомендовано</p>

Інтервенція	Показання щодо початку			Показання щодо припинення		
	Дорослі	Підлітки	Діти	Дорослі	Підлітки	Діти
двох тижнів, після цього 400 мг/день протягом восьми тижнів і тривала підтримуюча терапія флюконазолом у дозі 200 мг/день	антиген серед осіб із рівнем лімфоцитів CD4<100 клітин/мм ³ (за умови негативного результату люмбарної пункції, за неможливості її проведення або якщо люмбарна пункція виключає криптококовий менингіт) ^a Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості			за умов, що особа стабільна на АРТ та прихильна до терапії і отримує профілактичну протигрибкову терапію протягом щонайменш одного року і характеризується показником кількості лімфоцитів CD4 > 200 клітин/мм ³ (два дослідження з інтервалом у шість місяців). <i>Наполеглива рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i> Якщо існує можливість моніторингу вірусного навантаження: за умов, що особа стабільна на АРТ та прихильна до терапії і отримує профілактичну протигрибкову терапію протягом щонайменш одного року та характеризується показником кількості лімфоцитів		

Інтервенція	Показання щодо початку			Показання щодо припинення		
	Дорослі	Підлітки	Діти	Дорослі	Підлітки	Діти
				CD4 > 100 клітин/мм ³ (два дослідження з інтервалом у шість місяців) і невизначальним рівнем вірусного навантаження. <i>Умовна рекомендація, доказові дані низького рівня якості</i>		

^aУсім, хто страждає від головного болю чи сплутаності свідомості, потрібно здійснити люмбарну пункцію. ^bДозування флюконазолу для підлітків потрібно періодично переглядати з поправкою на зміну ваги

ДОДАТОК 2. МЕТОДИ РОЗРОБКИ НАСТАНОВ

Заява про наявність/відсутність особистого інтересу

Усі запрошені автори цих настанов, включно з членами Групи з розробки настанов і Зовнішньою групою експертів, заповнили форму Заяви про наявність/відсутність особистого інтересу. Відповідно до політики ВООЗ⁷, щодо членів Групи з розробки настанов було проведено веб-пошук для виявлення будь-якого потенційного конкуруючого інтересу. Результати такого веб-пошуку було задокументовано. Коротку біографію кожного члена Групи з розробки настанов було оприлюднено на веб-сайті ВООЗ із питань ВІЛ на період у 14 днів із описом цілей засідання. На адресу членів Групи з розробки настанов не було отримано жодного коментаря.

Повідомлення про виникнення особистої зацікавленості та план управління ситуацією

Відповідальний фахівець із технічних питань переглянув форми повідомлення про виникнення особистої зацікавленості, а також результати веб-пошуку по кожному членові Групи з розробки настанов. Результати було надано Наглядовій групі з розробки настанов, яка їх переглянула, після чого було погоджено та прописано план управління по кожній особі (Додаток 3).

На початку засідання із розробки настанов, було з'ясовано всі потенційні конфлікти інтересів, а план управління будь-якими конфліктами інтересів було погоджено з учасниками засідання. Під час засідання методист GRADE і представники Наглядової групи ВООЗ із розробки настанов здійснювали ретельний моніторинг залученості членів Групи з розробки настанов, щоби переконатися, що всі процеси протікали відповідно до погодженого плану управління.

Відповідальний фахівець із технічних питань переглянув форми повідомлення про виникнення особистої зацікавленості, заповнені членами Зовнішньої групи експертів відповідно до політик розробки настанов ВООЗ⁸, і повідомив результати Наглядовій групі з розробки настанов. Будь-які виявлені потенційні конфлікти інтересів було розглянути під час інтерпретації коментарів, наданих членами Зовнішньої групи експертів під час процесу зовнішньої оцінки.

Методи синтезу доказових даних

⁷ Настанови щодо повідомлення про виникнення особистої зацікавленості (експерти ВООЗ). м. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2017 рік (http://www.who.int/medicines/news/2017/Guidelines_for_Declaration_of_Interests_WHO_Experts_51b2CRD.pdf, оцінка від 22 травня 2017 року)

⁸ Посібник ВООЗ із розробки настанов, 2-га редакція, м. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2014 рік (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, оцінка від 22 травня 2017 року)

Основні джерела інформації

Наглядовою групою з розробки настанов було сформульовано запитання PICO (населення, втручання, порівняння, результат (*population, intervention, comparator and outcome*)) для скеровування систематичних оглядів задля підтримки розробки цих настанов. Було ідентифіковано два запитання PICO, котрі є актуальними у контексті цих настанов.

1. Чи покращує пакет інтервенцій (дві чи більше інтервенцій, котрі надаються спільно) результати серед осіб, які звертаються за медичною допомогою на останніх стадіях ВІЛ-інфекції, у порівнянні зі стандартом догляду та лікування? (Визначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції Всесвітньої організації охорони здоров'я: показник кількості лімфоцитів $CD4 < 200$ клітин/мм³ і/або 3 чи 4 клінічна стадія захворювання відповідно до класифікації ВООЗ.)

2. Чи призводить швидкий початок АРТ, включно з початком безпосередньо в день підтверджувальної діагностики, до кращих результатів для осіб, у котрих ВІЛ було діагностовано нещодавно?

Перелік потенційних результатів, котрі є цікавими з точки зору відповіді на вищевказані запитання, був розданий усім членам Групи з розробки настанов, і вони оцінювали важливість за шкалою від 1 (неважливий) до 9 (критично важливий). Медіана таких балів для кожного результату використовувалася для більш інформованого ухвалення рішень.

Групи, відповідальні за систематичний огляд, розробили протоколи та провели огляд відповідно до настанов зі звітування щодо систематичних оглядів та мета-аналізів PRISMA. Вони є доступними у веб-додатку до цих настанов.

Цінності та побажання

Для більш глибокого розуміння цінностей та побажань було проведено онлайн-опитування людей, що живуть із ВІЛ, стосовно прийнятності пакету інтервенцій для пізньої стадії ВІЛ-інфекції та прийнятності швидкого початку АРТ чи початку безпосередньо в день підтверджувальної діагностики. Таке опитування поширювалося через мережі організацій громадянського суспільства та організації, які представляють людей, що живуть із ВІЛ.

Для ще більшого підкріплення доказових даних щодо швидкого початку АРТ чи початку безпосередньо в день підтверджувальної діагностики було проведено якісний огляд літературних джерел. Результати глобальних консультацій людей, що живуть із ВІЛ, на рівні громади щодо швидкого початку АРТ чи початку безпосередньо в день підтверджувальної діагностики було також взято до уваги (див. веб-додаток).

Реалістичність та прийнятність

Для дослідження реалістичності та прийнятності як пакету інтервенцій із пізньої стадії ВІЛ-інфекції, так і швидкого початку АРТ чи початку безпосередньо в день підтверджувальної діагностики, було проведено онлайн-

опитування працівників сфери охорони здоров'я та керівників програм із попередження та лікування ВІЛ. Із працівниками сфери охорони здоров'я вдалося сконтактувати через існуючі організації працівників сфери охорони здоров'я. Із керівниками програм вдалося сконтактувати через регіональних радників ВООЗ, котрі поширювали опитувальники серед керівників програм на рівні країни у їхніх регіонах (див. веб-додаток).

Вартість

Систематичний огляд пакету інтервенцій надав доказові дані щодо вартості пакету інтервенцій. Ціна за одиницю та економічна ефективність (коли це було можливо) оцінювалися в огляді як окремий компонент.

Якість отриманих доказів і сильні сторони рекомендацій

Метод GRADE використовувався для оцінки якості отриманих доказів і визначення сильних сторін рекомендацій. Підхід GRADE до розробки рекомендацій, який було прийнято ВООЗ, визначає якість доказових даних як міру, до якої можна бути впевненими в тому, що зареєстровані оціночні дані впливу (бажаного чи небажаного), отримані в межах доказових даних, є близькими до реального бажаного впливу. Сильні сторони рекомендації відображають ступінь впевненості Групи з розробки настанов у тому, що бажані впливи рекомендації переважають небажані впливи. Бажані впливи (потенційні переваги) можуть включати позитивні результати для здоров'я (як-от зниження рівня захворюваності та смертності), зниження тягаря для систем індивідуалізованих послуг чи послуг охорони здоров'я та потенційне заощадження. Небажані впливи (потенційна шкода) включають такі, що здатні мати негативні наслідки для індивідуалізованих послуг, послуг сім'ям та громадам чи послуг у сфері охорони здоров'я. Додаткові тягарі включають питання використання ресурсів і вартості впровадження рекомендацій і отримання клінічних результатів (як-от розвиток резистентності до лікарських засобів і токсичність препарату).

Сильні сторони рекомендації можуть бути або абсолютними або умовними.

Наполеглива рекомендація (за чи проти) це та рекомендація, для якої існує впевненість у тому, що бажані впливи за умов виконання рекомендації чітко переважуватимуть небажані впливи.

Умовна рекомендація (за чи проти) це та рекомендація, якість доказових даних якої може бути низькою або різною для окремих груп населення чи різних країн; або ж Група з розробки настанов доходить висновку, що бажані впливи виконання рекомендацій ймовірно переважуватимуть небажані впливи або жодна зі шальок терезів не переважає, та при цьому Група з розробки настанов не впевнена щодо того, що переваги стосуються всіх ситуацій.

Якість отриманих доказів, цінності та побажання кінцевих користувачів, реалістичність, аспекти використання ресурсів, а також потенційні переваги і шкода допомагають у визначенні сильних сторін рекомендації.

Засідання Групи з розробки настанов

Група з розробки настанов засідала у м. Женева, Швейцарія, протягом 3 днів, 22-24 березня 2017 року. Систематичні огляди і підкріплюючі доказові дані, включно з цінностями та побажаннями, прийнятністю, реалістичністю та вартістю, було представлено Групі. Було розроблено таблиці з доказовими даними для цілей ухвалення рішень у відповідності до процесу GRADE, їх було представлено Групі з розробки настанов, після чого відбулася дискусія, модерована методистом. Група з розробки настанов приймала рішення шляхом одноголосого консенсусу. Голосування не вимагалось (однак з самого початку засідання Група погодила, що для ухвалення рішення вимагається отримання 60% голосів).

Незалежне рецензування

Проект цих настанов було розповсюджено для оцінки членам Групи з розробки настанов і Зовнішньої групи експертів. Наглядова група з розробки настанов переглянула коментарі та включила їх до фінальної версії документу, ретельно враховуючи будь-який можливий конфлікт інтересів членів Зовнішньої групи експертів.

ДОДАТОК 3. ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ВИНИКНЕННЯ ОСОБИСТОЇ ЗАЦІКАВЛЕНОСТІ

Усі запрошені автори цих настанов заповнили форму Заяви про наявність/відсутність особистого інтересу. Відповідно до політики ВООЗ щодо повідомлення про виникнення особистої зацікавленості серед експертів, коротку біографію кожного члена Групи з розробки настанов було оприлюднено на веб-сайті ВООЗ із питань ВІЛ на період у 14 днів з описом цілі засідання. На адресу членів Групи з розробки настанов не було отримано жодних коментарів чи заперечень.

Відповідальний фахівець із технічних питань переглянув усі форми повідомлення про виникнення особистої зацікавленості, заповнені членами Групи з розробки настанов, та провів веб-пошук у якості додаткового інструменту оцінки. Щодо кожного задекларованого конфлікту було погоджено план управління. Усі задекларовані інтереси та стратегії управління було обговорено з головами та методистом. Потенційні конфлікти інтересів було висвітлено та обговорено на початку засідання Групи з розробки настанов, причому члени Наглядової групи з розробки настанов та методист GRADE здійснювали ретельний моніторинг засідання. Більшістю членів Групи з розробки настанов не було заявлено про значний потенційний конфлікт інтересів під час вказаного засідання.

Було докладено всіх зусиль для того, щоби гарантувати, що представництвом Групи з розробки настанов було мінімізовано потенційний конфлікт інтересів. Наглядова група з розробки настанов визнала, що обмеження залученості ключових експертів є завданням не з простих, адже фармацевтичні компанії роблять вагомий внесок у дослідження проблематики ВІЛ та проводять клінічні випробування АРВ-препаратів, а декілька експертів брали участь як основні експерти в ряді актуальних досліджень.

Наглядовою групою з розробки настанов було здійснено оцінку усіх отриманих форм повідомлення про виникнення особистої зацікавленості, включно від зовнішніх залучених експертів, котрі зробили свій внесок у розробку настанов. Індивідуальну участь було також оцінено в розрізі задекларованих інтересів. Усі форми повідомлення про виникнення особистої зацікавленості зібрано в електронному файлі, який зберігається у Департаменті ВООЗ із питань ВІЛ, де вони зберігатимуться протягом щонайменш 10 років.