



World Health
Organization

НАСТАНОВА



ОНОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ПРОФІЛАКТИКА ВІЛ,
ДІАГНОСТИКА НЕМОВЛЯТ,
ПРИЗНАЧЕННЯ ТА МОНІТОРИНГ
АНТИРЕТРОВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ

БЕРЕЗЕНЬ 2021 РОКУ

ОНОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
**ПРОФІЛАКТИКА ВІЛ,
ДІАГНОСТИКА НЕМОВЛЯТ,
ПРИЗНАЧЕННЯ ТА МОНІТОРИНГ
АНТИРЕТРОВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ**

БЕРЕЗЕНЬ 2021 РОКУ

Оновлені рекомендації з питань профілактики ВІЛ, діагностики немовлят, призначення та моніторингу антиретровірусного лікування: березень 2021 року

ISBN 978-92-4-002223-2 (електронна версія) ISBN 978-92-4-002224-9 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я 2021

Деякі права захищені. Ця робота доступна за ліцензією 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, ви можете копіювати, розповсюджувати та адаптувати твір для некомерційних цілей за умови належного цитування твору, як зазначено нижче. У будь-якому використанні цієї роботи не повинно бути жодних припущень про те, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, товари чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте твір, то ви повинні ліцензувати свій твір за тією ж або еквівалентною ліцензією Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цього твору, вам слід додати таку відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Цей переклад не створений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою має бути обов'язковим та автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується суперечок, що виникають за ліцензією, повинно проводитися відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Рекомендована цитата. Оновлені рекомендації з питань профілактики ВІЛ, діагностики немовлят, призначення та моніторингу антиретровірусного лікування: березень 2021 року. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічні дані (CIP). CIP дані доступні за посиланням <http://apps.who.int/iris>.

Продаж, права та ліцензування. Для придбання публікацій ВООЗ звертатись за посиланням <http://apps.who.int/bookorders>. Для подання заявок на комерційне використання та запитів щодо прав та ліцензування звертатись за посиланням <http://www.who.int/about/licensing>.

Матеріали третіх сторін. Якщо ви бажаєте повторно використовувати матеріали з цього твору, які приписуються третій стороні, такі як таблиці, малюнки чи зображення, ви несеете відповідальність за визначення того, чи потрібен дозвіл на це повторне використання, і отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій, спричинених порушенням будь-якого сторонніх компонентів у творі, покладається виключно на користувача.

Загальні застереження. Використані позначення та подання матеріалу в цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їх органів влади, або щодо розмежування їх кордонів або межі. Пунктирними та штриховими лініями на картах позначено приблизні лінії кордонів, щодо яких ще може не бути повної згоди.

Згадування конкретних компаній або продуктів певних виробників не означає, що вони схвалені або рекомендовані ВООЗ на відміну від інших подібного характеру, про які не згадується. За винятком помилок та упущень, назви запатентованих продуктів розрізняються початковими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх поміркованих запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Однак опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких гарантій, явних чи неявних. Відповідальність за тлумачення та використання матеріалу несе читач. В жодному разі ВООЗ не несе відповідальності за збитки, спричинені його використанням.

Дизайн та верстка 400 Communications.



ЗМІСТ

I. Аббревіатури та скорочення	v
II. Визначення основних термінів	vi
III. Висловлення подяки	ix
V. Стислий виклад	xii
1. ВСТУП	1
1.1 Передумови та обґрунтування	1
1.2 Завдання	3
1.3 Цільова аудиторія	3
1.4 Керівні принципи	3
1.5 Методи розробки настанов	4
Посилання	5
2. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ	6
2.1 Вагінальне кільце з дапівірином	6
Посилання	15
3. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: ДІАГНОСТИКА ТА МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ	19
3.1 Діагностика немовлят за місцем лікування	19
3.2 Тест на вірусне навантаження за місцем лікування	25
3.3 Алгоритм моніторингу лікування	30
Посилання	39
4. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: ТЕРМІНИ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ	44
4.1 Терміни призначення АРТ для дорослих і дітей з туберкульозом	44
Посилання	50
4.2 Оновлені клінічні міркування щодо швидкого початку АРТ	52
Посилання	55
5. ПОШИРЕННЯ, АДАПТАЦІЯ ТА ВИКОНАННЯ НАСТАНОВИ	57
ДОДАТКИ	58
Додаток 1. Процес розробки клінічної настанови	58
Додаток 2. Спрощений алгоритм діагностики немовлят	67

Перелік таблиць, малюнків і вставок

Таблиця. Стислий виклад нових і оновлених рекомендацій та ключових настановхiii

Таблиця 1. Діагностична точність альтернативних способів забору зразків (суха крапля крові) або тестування за місцем лікування в умовах теоретично нижчого порогу терапевтичної невдачі	35
Мал. 1. Алгоритм моніторингу лікування	36
Вставка 1. Визначення «суттєвого ризику»	7
Вставка 2. Пріоритети для тесту на вірусне навантаження за місцем лікування	30
Вставка 3. Практичні міркування щодо моніторингу лікування вагітних і жінок, які годують груддю	38
Вставка 4. Важливість скринінгу на ознаки та симптоми менінгіту	46
Вставка 5. Клінічні міркування щодо обстеження людей, які живуть з ВІЛ, для швидкого призначення АРТ	52
Таблиця А1. Виклад ключових нормативних настанов, виданих та діючих з 2016 року, відповідно до розділів консолідованих настанов	58
Таблиця А2. Технічні зустрічі для визначення обсягу оновлення клінічних настанов	61
Таблиця А3. Виклад питань PICO (визначення популяції, втручань, елементів зіставлення та результатів)	62
Таблиця А4. Критерії для опрацювання таблиць даних доказової бази, необхідної для розробки рішень	65
Мал. А.1 Центрично-векторна модель застосована для технічного аналізу обсягу оновлення клінічних настанов	60

Web-додатки будуть включені незабаром



I. АБРЕВІАТУРИ ТА СКОРОЧЕННЯ

AIDS	СНІД	синдром набутого імунodefіциту
ART	АРТ	антиретровірусна терапія
ARV	АРВП	антиретровірусні препарати
CI	ДІ	довірчий інтервал
COVID-19	COVID-19	коронавірус хвороба
DALY		рік життя з урахуванням інвалідності
DTG		долутегравір
EFV		ефавіренц
GRADE		класифікація, оцінка, розробка та оцінка рекомендацій
HIV	ВІЛ	вірус імунodefіциту людини
NNRTI	ННІЗТ	ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
PI	ІП	інгібітор протеази
PICO		популяція, втручання, елементи зіставлення та результат
PrEP	ДКП	до-контактна профілактика
TB	ТБ	туберкульоз
TDF		тенофовір дизопроксил фумарат
UNAIDS	ЮНЕЙДС	Спільна програма ООН з ВІЛ / СНІДу
VL	ВН	вірусне навантаження

II. ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ

Загальні терміни

ВІЛ означає: вірус імунодефіциту людини. Існує два типи ВІЛ: ВІЛ-1 та ВІЛ-2.

ВІЛ-1 відповідає за переважну більшість випадків ВІЛ-інфекції у всьому світі.

Гостра (ВІЛ) інфекція - це період між інфікуванням людини на ВІЛ та виявленням антитіл до ВІЛ методом серологічного аналізу.

Вікові групи та категорії населення

Наступні визначення для дорослих, підлітків, дітей та немовлят використовуються в цих настановах з метою реалізації рекомендацій для конкретних вікових груп. Відомо, що країни можуть мати інші визначення згідно з національним законодавством:

- Дорослий - це людина старше 19 років.
- Підліток - це людина 10-19 років включно.
- Дитина - це людина від року до молодше 10 років.
- Немовля - це дитина віком до року.

Ключові категорії населення - це групи, які мають високий ризик та непропорційний тягар ВІЛ-інфекції в усіх епідемічних умовах. Вони часто стикаються з правовими та соціальними проблемами, що підвищують їхню вразливість до ВІЛ, включаючи перепони щодо доступу до профілактики, лікування та інших медичних і соціальних послуг. Серед основних груп населення - чоловіки, які займаються сексом з чоловіками, люди, які вживають наркотики, люди, які перебувають у в'язницях та установах закритого типу, секс-працівники та трансгендери.

Уразливі категорії населення - це групи людей, які вразливі до ВІЛ-інфекції в певних ситуаціях або обставинах, наприклад, немовлята, діти та підлітки (включаючи дівчат-підлітків у країнах Африки на південь від Сахари), сироти, люди з обмеженими можливостями та мігранти й мобільні працівники. Вони також можуть зіткнутися із соціальними та правовими перепонами щодо доступу до профілактики та лікування ВІЛ. Ці групи населення нерівномірно вражаються ВІЛ у всіх країнах та епідеміях і можуть включати ключові категорії населення. Кожна країна повинна визначити конкретні групи населення, які є вразливими та ключовими для умов їх епідемії та реагування, виходячи з епідеміологічного та соціального контексту.

Суттєвий ризик інфікування ВІЛ тимчасово визначається як захворюваність на ВІЛ більше 3 на 100 людино-років за відсутності до-контактної профілактики (ДКП). Індивідуальний ризик варіюється в межах груп зі значним ризиком зараження ВІЛ залежно від поведінки та особливостей статевих партнерів. Люди, які мають значний ризик зараження ВІЛ, присутні у більшості країн, включаючи деяких (але не всіх) людей, визначених у складі ключових та вразливих груп населення, та деяких людей, не визначених такими.

Тестування та профілактика ВІЛ

Комбінована профілактика означає поєднання поведінкового, біомедичного та структурного підходів до профілактики ВІЛ для досягнення максимального впливу на зменшення передачі та набуття ВІЛ.

Діагностика немовлят - це тестування немовлят та дітей для визначення їх ВІЛ-статусу після можливого контакту з ВІЛ під час вагітності, пологів та після пологів. Рання діагностика немовлят - це тестування ВІЛ-контактних немовлят до двомісячного віку для проведення своєчасної діагностики та доступу до рятувального лікування ВІЛ. Діагностика немовлят повинна проводитися з використанням молекулярних (аналіз нуклеїнових кислот) технологій у віці до 18 місяців, а серологічні дослідження можуть застосовуватися для дітей старше 18 місяців.

Тестування за місцем лікування проводиться на місці, де надається клінічна допомога, результати надаються пацієнту або доглядальнику в той же день, коли проведено забір зразків та тест, що дозволяє своєчасно приймати клінічні рішення.

ДКП (до-контактна профілактика) ВІЛ - це використання АРВ-препаратів людьми, які не інфіковані ВІЛ, щоб запобігти зараженню ВІЛ.

Антиретровірусна терапія

АРВ - (антиретровірусні) препарати - ліки, що використовуються для лікування ВІЛ.

АРТ - (антиретровірусна терапія) - використання комбінації трьох або більше АРВ-препаратів для лікування ВІЛ-інфекції.

Використання АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ означає використання АРВ-засобів для профілактики ВІЛ-інфекції та включає засоби, що використовуються для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини, зменшення передачі ВІЛ-інфекції середискордантним статевим партнерам¹ та запобігання зараженню ВІЛ, коли людина зазнає контакту з ВІЛ (пост-контактна профілактика та ДКП).

Вірусна супресія - це невизначуване вірусне навантаження, що дорівнює або менше 50 копій/мл.

Вірусемія низького рівня - це один або декілька результатів визначуваного вірусного навантаження (більше 50 копій/мл), які дорівнюють або менше 1000 копій/мл.

Вірусологічна невдача означає нездатність плану лікування досягти або підтримувати вірусну супресію нижче певного порогу. Вірусологічна невдача визначається стійким виявленням вірусного навантаження, що перевищує 1000 копій/мл після принаймні шести місяців використання АРТ.

Надання послуг

Прихильність - це ступінь, в якій поведінка людини - наприклад, прийом ліків, дотримання дієти та/або зміна способу життя - відповідає узгодженим рекомендаціям медичного працівника.

Утримання під медичним супроводом - відсоток дорослих та дітей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ протягом певного періоду спостереження (12, 24, 36 місяців тощо).

Підхід з позиції охорони громадського здоров'я передбачає забезпечення потреб населення в охороні здоров'я чи стану колективного здоров'я людей, а не зосереджується насамперед на веденні окремих випадків. Цей підхід має на меті забезпечити якнайширший доступ до якісних послуг та ліків на рівні населення на основі спрощених та стандартизованих підходів та досягти рівноваги між впровадженням найбільш перевіреного стандарту медичної допомоги та можливим у великих масштабах в умовах обмежених ресурсів. Щодо лікування ВІЛ, ключовими елементами підходу до охорони здоров'я є: використання спрощених рецептур ліків; широке застосування комбінованих препаратів з фіксованою дозою для схем лікування першого ряду для дорослих, підлітків та дітей; надання медичної допомоги та ліків безкоштовно за місцем надання послуг; децентралізація та інтеграція послуг, включаючи розподіл завдань; і використання спрощених і стандартизованих підходів до клінічного моніторингу.

¹ Серодискордантні пари - це пари, в яких один із партнерів живе з ВІЛ, а інший є ВІЛ-негативним. Пара - двоє людей, які перебувають у статевих стосунках; кожного з цих людей називають партнером у стосунках. Те, як люди визначають свої стосунки, буде залежати від їхнього культурного та соціального контексту.

III. ВИСЛОВЛЕННЯ ПОДЯКИ

ВООЗ із вдячністю відзначає внесок багатьох людей та організацій у розробку цієї настанови.

МЕТОДИСТ GRADE

Нанді Зігфрід (незалежний консультант, Південна Африка).

ГРУПА РОЗРОБНИКІВ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Співголови: **Дайан Хавлір** (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США) та **Ілеш Джані** (Instituto Nacional de Saúde (Національний інститут охорони здоров'я), Мозамбік).

Ілейн Абрамс (ICAP в Колумбійському університеті, США), **Ірина Андріанова** (Національна лабораторія ВІЛ, Україна), **Мохендран Арчарі** (лікарня короля Едуарда VIII, філія Школи медицини імені Нельсона Р. Манделі, Університет Квазулу-Натал, ПАР), **Хелен Ейлз** (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини (Замбарт), Замбія), **Раджа Іскандар Шах Раджа Азва** (Університет Малайї, Малайзія), **Соланж Батіст** (Міжнародна Коаліція з підготовки до лікування - Глобальна команда, Південно-Африканська Республіка), **Педро Кан** (Fundación Huésped, Аргентина), **Александра Кальмі** (Женевський університетський госпіталь, Швейцарія), **Мохамед Чакроун** (Відділення інфекційних хвороб у навчальній лікарні Монастир Фаттума Бургіба, Туніс), **Пол Дрейн** (Університет Вашингтона, США), **Ерік Гемаєре** ("Медики без кордонів", ПАР), **Беатріз Грінштейн** (Fundação Oswaldo Cruz (Фіокруз), Бразилія), **Андреас Ян** (Навчально-освітній центр охорони здоров'я, Малаві), **Джон Кінутія** (Національна лікарня та університет Кеніятти) Вашингтон, Кенія), **Нагалінгеіваран Кумарасамі** (VHS-Інфекційний медичний центр, Система добровільного медичного обслуговування, Індія), **Інга Латишева** (Республіканська клінічна лікарня інфекційних хвороб, Міністерство охорони здоров'я, Російська Федерація), **Імельда Махака** (Фонд боротьби зі СНІДом у Пангеї Зімбабве), **Анжела Мушаві** (Міністерство охорони здоров'я та догляду за дітьми, Зімбабве), **Лендон Майєр** (Університет Кейптауна, ПАР), **Когі Найду** (Центр Програми досліджень СНІДу в Південній Африці, Південно-Африканська Республіка), **Роджер Паредес** (Hospital Universitari German Trias i Pujol, Іспанія), **Ніттайя Фануфак** (Інститут досліджень та інновацій щодо ВІЛ, Таїланд), **Тапвія Тарумбізма** (Програма ВІЛ та СНІДу, Міністерство охорони здоров'я, Лесото), **Анна Туркова** (відділ клінічних випробувань MRC Лондонського університетського коледжу, Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії), **Олександра Волгіна** (Глобальна мережа людей, які живуть з ВІЛ, Нідерланди) та **Жаклін Вамбуй** (AfroCAB Партнерство доступності лікування, Кенія).

ГРУПА ЗОВНІШНІХ РЕЦЕНЗЕНТІВ

Еліс Армстронг (ЮНІСЕФ, Кенія), Лінда-Гейл Беккер (Центр ВІЛ-інфекції Десмонда Туту, Південна Африка), Марк Бойд (Університет Аделаїди, Австралія), Тето Чідарікіре (Міністерство охорони здоров'я, ПАР), Алені Куто (Міністерство охорони здоров'я, Мозамбік), Елеонора Магонго (Міністерство охорони здоров'я, Уганда), Фатіма Мір (Університет Ага Хана, Пакистан), Кевін Муді (Кевін Муді Консалтинг, Нідерланди), Єєрусалем Негуссі (Міністерство охорони здоров'я, Ефіопія), Ліза Нельсон (Директор Національного відділення в Уганді Центрів США з питань контролю та профілактики захворювань, США), Ретеру Ретеру (LVCT Health, Кенія), Юрген Рокстрох (Universitätsklinikum Bonn AöR, Німеччина), Надія А. Сам-Агуду (Інститут вірусології людини, Медичний факультет Університету Меріленда та Інститут вірусології людини Нігерія, Нігерія), Натан Шаффер (незалежний консультант, США), Аннет Сон (Інститут досліджень та інновацій щодо ВІЛ, Таїланд), Венді Стівенс (Університет Вітватерсранда, ПАР), Омар Сьюд (Fundación Huésped, Аргентина) і Даніель Вере (JHPIEGO, Університет Джона Хопкінса, США).

ФАХІВЦІ-АНАЛІТИКИ

Дебі Боєрас (Global Health Impact Group, США), Лора Бройлз (Global Health Impact Group, США), Рейчел Берк (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Великобританія), Керолайн де Шахт (Friends in Global Health, Мозамбік), Вірджинія Фоннер (Медичний університет Південної Кароліни, США), Стансі Ле Ру (Університет Кейптауна, ПАР), Роберт Луо (Global Health Impact Group, США), Пітер Макферсон (Ліверпульська школа тропічної медицини, Великобританія), Ендрю Філіпс (Університетський коледж Лондона, Великобританія), Ханна Рікман (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Великобританія) та Дієго Сільва (Університет Сіднея, Австралія).

ПЕРСОНАЛ І КОНСУЛЬТАНТИ ВООЗ

Загальна координація

Натан Форд та Марко Віторія (Департамент Глобальної програми з питань ВІЛ, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом) координували загальний процес розробки спільно з Каді Ірвін та Аджай Рангарадж (консультанти, Департамент Глобальної програми з питань ВІЛ, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом) під керівництвом Мер Догерті (директор Департаменту Глобальної програми з питань ВІЛ, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом).

Штаб-квартира ВООЗ

Наступні співробітники Департаменту Глобальної програми з питань ВІЛ, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом сприяли розробці цієї настанови: Рейчел Багглі, Сільвія Бертаньолю, Робін Шефер, Філіпа Істербрук, Шеріл Джонсон, Девід Лоуренс, Вірджинія Макдональд, Моркор Ньюман, Боніфацій Нгуімфак, Мартіна Пенаццато, Франсуаза Рено, Мішель Родольф, Ендрю Сіл, Сатвіндер Сінгх, Аннет Верстер, Лара Войнов та Амеян Воле.

Серед інших, хто долучився до розробки, є **Аннабель Бадделі**, **Денніс Фальзон** та **Ісмаїл Назір** (Глобальна програма боротьби з туберкульозом), **Манджула Нарасімхан** (Департамент сексуального та репродуктивного здоров'я) та **Корін Мерле** (TDR, Спеціальна програма досліджень та підготовки з питань тропічних хвороб).

Доркас Агбогла, **Жасмін Лейтеріо**, **Лоран Пулен** та **Мехді Зубеді** надали адміністративну підтримку. **Адріана Де Путтер** та **Джером Перон** забезпечували процеси ведення бюджету та контрактних стосунків. **Янн Сейгенталер** (консультант, комунікація ВООЗ) надав підтримку в галузі зв'язку та розробки продуктів.

Наступні консультанти також зробили свій внесок у розробку настанови: **Девід Бройер** здійснив технічне редагування видання, а компанія **400 Communications Ltd** розробила дизайн та макет.

Регіональні Бюро ВООЗ

Ахмед Сабрі Алаама (Регіональне бюро ВООЗ для Східного Середземномор'я), **Наоко Ісікава** (ВІЛ, гепатит та інфекції, що передаються статевим шляхом, Регіональне бюро ВООЗ для Західно-Тихоокеанського регіону), **Френк Луле** (Лікування та догляд ВІЛ/СНІДу, Регіональне бюро ВООЗ для Африки), **Бріджит Мугіса** (Лікування та догляд ВІЛ, Регіональне бюро ВООЗ для Східного Середземномор'я), **Джованні Равазі** (догляд та лікування ВІЛ/ІПСШ, Регіональне бюро ВООЗ для Америки), **Бхарат Реварі** (ВІЛ/СНІД, Регіональне бюро ВООЗ для Південно-Східної Азії) та **Олена Вовч** (Об'єднана програма лікування туберкульозу, ВІЛ/СНІДу та гепатитів, Європейське регіональне бюро ВООЗ).

СПОСТЕРІГАЧІ

Джордж Алемнджі (Офіс координатора США з питань боротьби зі СНІДом), **Хізер Александер** (Центри контролю та профілактики захворювань США), **Керолін Амол** (Ініціатива Клінтона щодо доступу до охорони здоров'я, США), **Поллі Клейден** (i-BASE ВІЛ, Великобританія), **Сіобхан Кроулі** (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією), **Смілка де Люссінї** (Юнітейд), **Діанна Едгіл** (Агентство США з міжнародного розвитку), **Пітер Еренхранц** (Фонд Білла і Мелінди Гейтс, США), **Шаффік Ессажі** (ЮНІСЕФ), **Пітер Годфрі-Фасетт** (ЮНЕЙДС), **Кеті Годфрі** (Офіс Глобального координатора США з питань боротьби зі СНІДом), **Карен Гувер** (Центри США з контролю та профілактики захворювань), **Хізер Інголд** (Юнітейд), **Сіобхан Малоун** (Фонд Білла і Мелінди Гейтс), **Руслан Малюта** (Регіональне бюро ЮНІСЕФ для Європи та Центральної Азії), **Лут Ван Дамм** (Фонд Білла і Мелінди Гейтс, США), **Тері Робертс** (Міжнародне товариство СНІД, Швейцарія) та **Мітчелл Уоррен** (Коаліція за адвокацію вакцин проти СНІДу, США).

ФІНАНСУВАННЯ

Надзвичайний план Президента США з питань протидії СНІДу, Центри США з контролю та профілактики захворювань, Агентство США з міжнародного розвитку, Юнітейд та Фонд Білла і Мелінди Гейтс забезпечили фінансування цієї настанови.



V. СТИСЛИЙ ВИКЛАД

Аудиторія

Основною аудиторією цієї настанови є керівники національних програм протидії ВІЛ, люди, які живуть з ВІЛ, медичні працівники та політики у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Ця настанова буде корисним ресурсом для клініцистів і повинна допомогти сформувати пріоритети особам, що формують політику агентств розвитку, міжнародних організацій, неурядових організацій та інших виконавчих партнерів. Ця настанова також буде корисною для людей, які живуть з ВІЛ, громад та організацій громадянського суспільства, щоб забезпечити їх інформування про оновлені рекомендації та допомогти підтримати їх виконавчу діяльність в різних країнах.

Процес розробки настанови

Ця оновлена редакція настанови була розроблена відповідно до процедур, встановлених Комітетом з питань перегляду настанов ВООЗ. За основу рекомендацій цієї настанови взято методику GRADE (класифікація, аналіз, розробка та оцінка рекомендацій) щодо перегляду доказової бази та формулювання рекомендацій.

Передумови та обґрунтування

ВООЗ пропагує підхід охорони громадського здоров'я для розширення тестування, профілактики, лікування та догляду за людьми, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів. Цей підхід спрямований на досягнення цільових показників, визначених Цілями сталого розвитку, включаючи обіцянку держав-членів покласти край СНІД як загрози громадському здоров'ю до 2030 року.

У 2016 році ВООЗ оновила консолідовані настанови щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції та консолідовані настанови щодо профілактики та діагностики ВІЛ, лікування та догляду ключових груп населення, випустивши важливі рекомендації щодо безперервності догляду у випадку ВІЛ. Сюди увійшли рекомендації щодо профілактики ВІЛ за допомогою пероральної до-контактної профілактики (ДКП) та застосування антиретровірусної терапії (АРТ) у національних програмах, включаючи політику ВООЗ «лікувати всіх» (лікування для всіх людей, які живуть з ВІЛ незалежно від кількості клітин CD4 або клінічних симптомів). Рекомендації 2016 року також включали вказівки щодо моніторингу лікування людей, які живуть з ВІЛ, та термінів призначення АРТ у випадку тих, хто розпочинає лікування кількох опортуністичних інфекцій. Оновлення 2016 року супроводжувалося рекомендаціями щодо швидкого початку АРТ та лікування прогресуючого захворювання ВІЛ у 2017 році та введення долутегравіру (DTG) в якості рекомендованого варіанту в схемах першого ряду в 2018 році та в схемах другого ряду (якщо цей препарат раніше не застосовувався у складі схеми першого ряду) в середині 2019 року. Оновлені рекомендації щодо діагностики немовлят та стратегій тестування на ВІЛ були опубліковані у 2018 та 2019 роках відповідно. Рекомендації, розроблені для цієї настанови та інших відповідних настанов, розроблених після 2016 року, будуть інтегровані до оновленої консолідованої редакції настанов з питань ВІЛ, яка вийде у другій половині 2021 року.

У відповідь на появу нових доказових даних, досвіду та практики в різних країнах, а також за результатами оцінки ключових клінічних питань, що підлягають оновленню у викладі зведених настанов з питань ВІЛ, ця публікація містить нові або оновлені рекомендації та міркування щодо впровадження з наступних клінічних тем: (1) застосування вагінального кільця з дапівірином - як новий варіант профілактики для жінок зі значним ризиком інфікування ВІЛ; (2) використання технологій за місцем лікування - як для діагностики немовлят, так і для моніторингу лікування; та (3) якомога більш раннє призначення АРТ серед людей з ВІЛ і туберкульозом. Ці рекомендації (Таблиця) мають на меті оптимізувати моніторинг лікування ВІЛ, надати більше можливостей для профілактики ко-інфекцій ВІЛ та подальшу гармонізацію АРТ для тих, хто розпочинає лікування туберкульозу серед числа ВІЛ-інфікованих осіб, та для людей, у випадку котрих можливе швидке призначення АРТ, включаючи початок лікування впродовж дня звернення за допомогою. Впровадження цих рекомендацій в рамках загального підходу охорони громадського здоров'я сприятиме подальшому зменшенню захворюваності на ВІЛ та пов'язаних із ВІЛ захворювань та смерті.

ВООЗ хотіла б визнати внесок та подякувати численним учасникам розробки цих настанов, які були розроблені під час пандемії COVID-19, та висловити невпинну відданість ВООЗ до взаємодії зі світовим ВІЛ-співтовариством та державами-членами для забезпечення безперервності та якості догляду за людьми, які живуть з ВІЛ, під час і поза межами пандемії COVID-19.



Стилиш виклад нових рекомендацій

У наступній таблиці узагальнено всі нові та оновлені рекомендації, включені до цієї настанови, включаючи силу рекомендації та достовірність доказової бази. Для зручності навігації, ця таблиця також включає розділи переглянутого алгоритму моніторингу лікування та оновлені клінічні міркування щодо швидкого початку АРТ. Натиснувши на гіперпосилання, ви перейдете прямо до відповідного розділу.

Таблиця. Стилиш виклад нових і оновлених рекомендацій та ключових настанов

Рекомендації та оновлення основних положень настанов	Оновлені/нові	Посилання на розділ
2. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ		
Вагінальне кільце з дапівірином може пропонуватися в якості додаткового засобу профілактики жінкам, які мають суттєвий ризик ^a інфікування ВІЛ, будучи частиною комплексного підходу до профілактики (умовна рекомендація; докази помірної достовірності) ^a Суттєвий ризик інфікування ВІЛ тимчасово визначається як захворюваність на ВІЛ більше 3 на 100 людино-років за відсутності до-контактної профілактики (ДКП).	Нові	Розділ 2.1
3. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: ДІАГНОСТИКА ТА МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ		
Тестування за місцем лікування методом аналізу нуклеїнових кислот слід застосовувати для діагностики ВІЛ у немовлят і дітей у віці до 18 місяців (переконлива рекомендація; докази високої достовірності)	Оновлені ²	Розділ 3.1
Дослідження вірусного навантаження за місцем лікування може застосовуватися для моніторингу АРТ лікування людей, які живуть з ВІЛ (умовна рекомендація; докази помірної достовірності)	Нові	Розділ 3.2
Перегляд алгоритму моніторингу лікування	Оновлені ³	Розділ 3.3
4. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: ТЕРМІНИ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ		
АРТ слід призначати людям, які живуть з ВІЛ, якомога раніше впродовж двох тижнів після початку лікування туберкульозу, незалежно від рівня CD4 ^b Дорослі та підлітки (переконлива рекомендація, докази від-низької-до-помірної достовірності) Діти та немовлята (переконлива рекомендація, докази дуже низької достовірності). ^b За винятком випадків наявних ознак і симптомів менінгіту.	Оновлені ⁴	Розділ 4.1
Перегляд клінічних міркувань щодо швидкого призначення АРТ у випадку ко-інфекції ВІЛ-туберкульоз	Оновлені ⁵	Розділ 4.2

² Оновлено виклад умовної рекомендації, зробленої у 2016 році, яка базувалася на доказах низької достовірності.

³ Алгоритм моніторингу лікування було переглянуто на основі додаткових даних, доступних після 2016 року, та нових оптимізованих варіантів лікування, рекомендованих ВООЗ.

⁴ Рекомендація скоротила час, необхідний для початку АРТ, з понад восьми тижнів до протягом двох тижнів. Попередня сила рекомендації була переконливою, із високоякісними доказами, але не включала людей, які живуть з ВІЛ із глибокою імуносупресією.

⁵ Раніше клінічні міркування мали за основу експертний висновок про те, що коротка затримка початку АРТ може бути корисно; переглянувши дані систематичного огляду та переважаючої практики в країнах, Група з розробки настанов погодила, що початок АРТ є пріоритетом і що симптоми туберкульозу можуть бути вивчені одночасно під час швидкого початку АРТ.

1. ВСТУП

1.1 Передумови та обґрунтування

ВІЛ-інфекція є проблемою охорони громадського здоров'я. У 2019 році понад 38,0 мільйонів [31,6 мільйона - 44,6 мільйона] людей жили з ВІЛ, а понад 1,7 мільйона [1,2 мільйона - 2,2 мільйона] людей інфікувалися ВІЛ. Близько 61% людей, які заразились ВІЛ, проживають в Африці на південь від Сахари. У період між 2010 і 2019 роками епідемія також продовжувала зростати у Східній Європі та Центральній Азії, кількість людей, які заразились ВІЛ, зросла на 72%. Зростання спостерігалось також на Близькому Сході та в Північній Африці (22%) і Латинській Америці (21%) (1). Генеральна Асамблея Організації Об'єднаних Націй у червні 2016 року дійшла згоди, що припинення СНІДу як загрози громадському здоров'ю до 2030 року вимагає пришвидшених методів (Fast-Track) реагування, в рамках котрих потрібно досягти трьох ключових показників до 2020 року (2). Ці показники включають зменшення кількості людей, які заразились ВІЛ, до менш ніж 500 000 на рік у всьому світі, зменшення кількості людей, які помирають від причин, пов'язаних зі СНІДом, до менш ніж 500 000 на рік у цілому світі та усунення стигми та дискримінації, пов'язаних із ВІЛ (3). Хоча кількість людей, які помирають від причин, пов'язаних зі СНІДом, постійно зменшується майже на третину, а щорічна захворюваність є найнижчою з 1989 року, ці глобальні цілі не були досягнуті і залишаються значним викликом.

Ця настанова містить оновлені та нові рекомендації щодо профілактики, діагностики немовлят, моніторингу лікування та антиретровірусної терапії (АРТ) серед тих, хто розпочинає лікування туберкульозу (ТБ). Рекомендації, розроблені для цієї настанови, будуть інтегровані до оновленої редакції консолідованих настанов з питань ВІЛ, яка вийде у другій половині 2021 року. У наступних параграфах викладено обґрунтування для включення цих тем у настанову.

Профілактика

Надання та збільшення масштабів охоплення АРТ недостатньо для припинення епідемії ВІЛ. Необхідний комплексний підхід, який включає комбіновану профілактику ВІЛ, що допоможе додатково зменшити кількість нових випадків інфікування (4). Щоб досягти успіху, потрібно врахувати соціальні, культурні та структурні чинники, які наражають людей на загрозу та ускладнюють доступ до послуг. Дівчата-підлітки та молоді жінки все ще непропорційно страждають від ВІЛ та наражаються на численні форми дискримінації у всьому світі. У 2017 році 79% підлітків у віці від 10 до 19 років, які інфікувались ВІЛ у східній та південній Африці, були жіночої статі (5). Забезпечення того, що молоді люди матимуть навички, знання та спроможність захистити себе від ВІЛ та матимуть доступ до комплексних послуг сексуального та репродуктивного здоров'я, є складовою частиною досягнення цілей профілактики.

В даний час ВОЗ рекомендує пропонувати пероральну до-контактну профілактику (ДКП), що містить тенофовір дизопроксилу фумарат (TDF), як додатковий вибір профілактичного препарату для людей зі значним ризиком інфікування ВІЛ (6). Багатообіцяючі результати застосування вагінального кільця з дапівірином, що є новітнім профілактичним засобом, розглядаються в якості потенційного додаткового варіанту вибору для жінок із суттєвим ризиком щодо ВІЛ, що може краще підходити їх профілактичним вподобанням і потребам, тому його було включено до огляду в рамках цієї настанови. Розробляються інші новітні біомедичні методи профілактики, такі як ін'єкція каботегравіру тривалої дії. Однак, Група розробників настанови ще не мала належних даних для опрацювання на час написання документу.

Діагностика немовлят

У 2019 році в країнах з низьким та середнім рівнем доходу в усьому світі пройшли тестування 1,63 мільйона немовлят - збільшення, порівняно з 1,59 мільйона тестів у 2018 році (7). Це, за деякими оцінками, означає приблизно 60% охоплення (1), але не дає повного уявлення. Захворюваність та смертність серед немовлят залишаються неприпустимо високими, повідомляється про понад 160 000 немовлят, які захворіли на ВІЛ, і більше 100 000 померли від причин, пов'язаних зі СНІДом (7). Значні зусилля були докладені для розширення діагностики немовлят та оптимізації схем лікування немовлят і дітей, але значні прогалини у доступі до тестування та початку терапії все ще залишаються. Проблеми лабораторної діагностики немовлят, яка часто є централізованою, та ускладнених варіантів лікування призводять до того, що лише близько половини немовлят та дітей, які живуть з ВІЛ, доводяться до АРТ та починають лікування. Доступ до ранньої діагностики немовлят залишався відносно стагнующим, лише 50% контактних немовлят проходили тестування на ВІЛ протягом перших двох місяців життя (1), та значні відмінності спостерігались у різних країнах. Тому потрібні більш дешеві, швидкі та точні стратегії та технології тестування, щоб допомогти зменшити кількість пропущених випадків, збільшити можливості для профілактики та забезпечити швидкий доступ до АРТ, що рятує життя.

Моніторинг лікування

Моніторинг випадків людей, які приймають АРТ, важливий для забезпечення успішного лікування, виявлення проблем прихильності та визначення того, чи слід змінювати схеми АРТ у разі терапевтичної невдачі. Тестування на вірусне навантаження є найкращим підходом до моніторингу лікування з 2016 року, разом із алгоритмом моніторингу лікування для виявлення терапевтичної невдачі, забезпечення своєчасних втручань щодо прихильності та виявлення можливої резистентності до лікарських засобів, що можуть вимагати переходу на схему АРТ другого ряду. З 2016 року відзначається суттєве збільшення обсягів тестування на вірусне навантаження, в 2020 році було проведено близько 20 мільйонів тестів на вірусне навантаження в країнах з низьким та середнім рівнем доходу (7). Незважаючи на це збільшення, проблеми залишаються. Доступ до визначення вірусного навантаження потрібно розширити для охоплення всіх людей, які живуть з ВІЛ, а оскільки результати тестування не завжди послідовно використовуються для прийняття клінічних рішень, то алгоритм моніторингу лікування вимагав перегляду з урахуванням більш оптимізованих схем прийому препаратів (8,9).

Нещодавні дані свідчать про те, що технології тестування вірусного навантаження за місцем лікування можуть поліпшити час виконання тестів, показники вірусної супресії та утримання на лікуванні. Запровадження тестування на вірусне навантаження за місцем лікування може сприяти його використанню в різних умовах та для певних груп, які критично потребують швидшого тесту та результату. Наприклад, його можна використовувати у випадках вагітних жінок та жінок, які годують груддю, для запобігання передачі інфекції, у випадках людей із прогресуючою хворобою ВІЛ, немовлят і дітей, а також людей із підозрою на резистентність до лікарських засобів.

Крім того, завдяки впровадженню в 2019 році новіших та надійніших схем антиретровірусних (АРВ) засобів, процес складання цієї настанови включав критичний огляд попереднього алгоритму моніторингу лікування для забезпечення оптимального догляду за пацієнтами в контексті нових доказів та інструментів, які стали доступними після 2016 року.

Люди, які живуть з ко-інфекцією ВІЛ і ТБ

ТБ залишається основною причиною смерті серед людей, які живуть з ВІЛ. У 2019 році на туберкульоз припало 1,2 млн (діапазон від 1,1 до 1,3 млн) смертей. Серед них 8,2% - це люди, які живуть з ВІЛ (10). У 2019 році, за оцінками, 10 мільйонів (діапазон від 8,9 мільйона до 11 мільйонів) людей захворіли на туберкульоз у всьому світі, з них 8,2% - це люди, які живуть з ВІЛ. Навіть отримуючи АРТ, такі люди втричі частіше помирають під час лікування туберкульозу

і продовжують страждати непропорційно від цієї профілактично-керованої та виліковної хвороби. Доведено, що АРТ зменшує захворюваність на туберкульоз та смертність від нього; однак, оскільки загальний рівень охоплення АРТ оцінюється в 59%, то АРТ отримують лише 41% людей, які живуть з ВІЛ та мають туберкульоз (10).

В даний час ВООЗ рекомендує швидкий початок АРТ (протягом одного тижня або й того самого дня, якщо пацієнт готовий) для всіх людей з діагнозом ВІЛ, якщо немає клінічних показань для відстрочки лікування.

Сюди входить рекомендація спершу розпочати лікування туберкульозу, а потім АРТ якомога швидше протягом перших двох місяців лікування туберкульозу для тих, у кого діагностовано ко-інфекцію туберкульозу та ВІЛ. Іншим клінічним міркуванням для швидкого початку АРТ є короткочасне відтермінування АРТ на час проведення дослідження ТБ серед людей із належними симптомами. Існує необхідність оцінити, чи більш раннє призначення АРТ допоможе ще більше зменшити непотрібну захворюваність та смертність, одночасно вирішуючи занепокоєння щодо потенційно підвищеної частоти запального синдрому відновлення імунної системи.

1.2 Завдання

Ця настанова покликана зробити свій внесок у виконання 13-тої Глобальної програми роботи ВООЗ - ініціатива «Три мільярди» - як частина Глобального блага громадського здоров'я 1.1.2, а також у досягнення мети щодо виконання цілей, визначених Ціллю сталого розвитку 3 - спинити СНІД до 2030 року.

1.3 Цільова аудиторія

Ця настанова в першу чергу призначена для використання керівниками національних програм з ВІЛ та політиками. Вони також зацікавлять наступну аудиторію:

- національні консультативні ради з питань лікування та профілактики ВІЛ;
- керівники національних програм з протидії туберкульозу та ВІЛ;
- керівники програм охорони здоров'я матері, новонароджених і дітей;
- керівники програм сексуального та репродуктивного здоров'я;
- клініцисти та інші надавачі медичних послуг;
- керівники національних лабораторних служб;
- люди, які живуть з ВІЛ, та мережі й організації ключових категорій населення;
- громадські організації та надавачі послуг, а також
- міжнародні та двосторонні установи та організації, які надають фінансову та технічну підтримку програмам з ВІЛ в умовах обмежених ресурсів.

1.4 Керівні принципи

Наступні принципи лягли в основу розробки цієї настанови та мають скеровувати виконання рекомендацій.

- Ця настанова покликана зробити свій внесок у пришвидшення виконання основних глобальних і національних цілей щодо ВІЛ на 2016-2021 року (11), а також сприяти виконанню 13-тої Глобальної програми роботи ВООЗ - ініціатива «Три мільярди» - як частина Глобального блага громадського здоров'я 1.1.2, а також реалізації Цілей сталого розвитку (12).



- Настанова базується на підході охорони громадського здоров'я щодо розширення використання АРВ-препаратів уздовж континууму профілактики, лікування ВІЛ та догляду.
- Розробка та впровадження настанови повинні реалізовувати права та обов'язки людей, які живуть з ВІЛ, та просувати принципи більшого залучення людей, які живуть з ВІЛ, та значущого залучення людей, які живуть з ВІЛ.
- На додаток до зміцнення континууму високоякісних послуг щодо ВІЛ, рекомендації в цій настанові повинні виконуватися з метою зміцнення більш широких систем охорони здоров'я, особливо первинної медичної допомоги та лікування хронічних захворювань.
- Реалізація настанови повинна супроводжуватися зусиллями пропагування та захисту прав людини людей, які потребують ВІЛ-послуг, включаючи забезпечення поінформованої згоди, запобігання стигматизації та дискримінації у наданні послуг та сприяння гендерній рівності та рівності для людей, які живуть з обмеженими можливостями.
- Виконання рекомендацій цієї настанови повинно базуватися на місцевому контексті, включаючи епідеміологію ВІЛ, наявність ресурсів та супутні захворювання, організацію та спроможність системи охорони здоров'я, а також очікувану економічну ефективність.

1.5 Методи розробки настанови

Ця публікація пов'язана з консолідованими настановами ВООЗ 2016 року (4) та попередньою настановою, розробленою у 2017, 2018 та 2019 роках. Вони сукупно об'єднуються в єдину зведену публікацію, що містить усі відповідні настанови.

Додаток 1 детально описує повну методологію розробки цієї настанови. Таким чином, це оновлення настанови було розроблено відповідно до процедур, встановлених Комітетом з перегляду настанов ВООЗ (13). Рекомендації в настанові базуються на методиці GRADE (класифікація, аналіз, розробка та оцінка рекомендацій) щодо перегляду доказів та формулювання рекомендацій (14). Подібно попередній редакції настанови ВООЗ, ця настанова базується на підході охорони громадської здоров'я, який враховує доцільність та ефективність у різних сферах.

Усі зовнішні сторони, причасні до розробки настанови, включаючи членів Групи розробки настанов та Групи зовнішніх рецензентів, заповнили декларацію про інтереси відповідно до політики ВООЗ для експертів. Керівна група ВООЗ із питань розробки настанов розглянула подані декларації про інтереси та результати Web-пошуку щодо кожного члена Групи розробки настанов, та відповідний виконавчий план був погоджений та зафіксований для кожної особи та представлений на засіданнях груп.

Систематичні огляди⁶ та таблиці доказових даних для прийняття рішень (дивись [Web-додатки](#)) та таблиці доказових даних для прийняття рішень (див. [Онлайн-додатки](#)), підготовлені відповідно до процесу GRADE, були заздалегідь надіслані та представлені на засіданнях, а методист забезпечував обговорення. Рекомендації були сформульовані Групою розробки настанов, засідання котрої відбувалися віртуально за допомогою телеконференцій Zoom з 28 вересня по 2 жовтня 2020 року. Проект настанови був розісланий для ознайомлення членам Групи розробки настанов та Групі зовнішніх рецензентів у листопаді 2020 року.

⁶ АУсі доказові дані на підтримку розробки настанови наведено у [Web додатках](#)

Посилання

1. UNAIDS data. Geneva: UNAIDS; 2020 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>, accessed 4 February 2021).
2. United Nations General Assembly. Political declaration on HIV and AIDS: intensifying our efforts to eliminate HIV and AIDS. New York: United Nations; 2011 (<https://www.unaids.org/en/aboutunaids/unitednationsdeclarationsandgoals/2011highlevelmeetingonaids>, accessed 4 February 2021).
3. On the Fast-Track to an AIDS-free generation. Geneva: UNAIDS; 2016 (https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/GlobalPlan2016_en.pdf, accessed 4 February 2021).
4. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care of key populations. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>, accessed 4 February 2021).
5. Women and HIV - a spotlight on adolescent girls and young women. Geneva. UNAIDS; 2019 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/women-and-hiv>, accessed 4 February 2021).
6. 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 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 4 February 2021).
7. HIV market report. Boston: Clinton Health Access Initiative; 2019 (<https://www.clintonhealthaccess.org/the-state-of-the-hiv-market-in-low-and-middle-income-countries-3/>, accessed 1 March 2021).
8. Making viral load routine: successes and failures in the implementation of routine HIV viral load monitoring. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2016.
9. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325961/9789241516211-eng.pdf>, accessed 4 February 2021).
10. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>, accessed 4 February 2021).
11. Global health sector strategy on HIV 2016–2021. Towards ending AIDS. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/en>, accessed 4 February 2021).
12. Department of Economic and Social Affairs. Sustainable Development Goals. New York: United Nations; 2015 (<https://sdgs.un.org/goals>, accessed 4 February 2021).
13. WHO handbook for guideline development. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, accessed 4 January 2021).
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6.



2. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ

2.1 Вагінальне кільце з дапівірином

Рекомендація

Вагінальне кільце з дапівірином може пропонуватися в якості додаткового засобу профілактики жінкам, які мають суттєвий ризик^a інфікування ВІЛ, будучи частиною комплексного підходу до профілактики

(умовна рекомендація; докази помірної достовірності)

^a Суттєвий ризик інфікування ВІЛ тимчасово визначається як захворюваність на ВІЛ більше 3 на 100 людино-років за відсутності до-контактної профілактики (ДКП). (дивись Вставка 1).

Передумови

ДКП (до-контактна профілактика) - це використання АРВ-препаратів ВІЛ-негативними особами для зменшення рівня зараження ВІЛ-інфекцією. Результати рандомізованих досліджень та подальших відкритих розширених досліджень та демонстраційних проектів виявили, що пероральна ДКП, що містить тенофовір, забезпечує захисну дію від ВІЛ-інфекції серед різних груп населення (1). Як результат, ВООЗ рекомендувала щоденний пероральний прийом ДКП, що містить тенофовір, як додатковий засіб профілактики для людей зі значним ризиком зараження ВІЛ у 2015 році (2). Оскільки ВООЗ опублікувала рекомендацію щодо пероральної ДКП, понад 57 країн із низьким та середнім рівнем доходу включили ДКП до своїх національних протоколів щодо ВІЛ-інфекції, та загалом ДКП надається у 34 країнах з низьким та середнім рівнем доходу (3).

Засіб ДКП у вигляді вагінального кільця, що містить дапівірин - новий нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) в якості діючої речовини ДКП, може запропонувати прийнятний варіант для жінок, які не можуть або не хочуть приймати ДКП перорально. Вагінальне кільце з дапівірином - це засіб, який застосовує жінка для зменшення ризику зараження ВІЛ. Воно виготовлено із силікону та містить дапівірин, який повільно вивільняється з кільця у піхву протягом одного місяця. Кільце слід постійно носити у піхві протягом 28 днів, а потім замінити новим кільцем (4).

Дівчата-підлітки та жінки в деяких районах Африки на південь від Сахари продовжують зазнавати високого рівня захворюваності на ВІЛ. Поточні варіанти профілактики мають складнощі та перешкоди щодо використання. Результати нещодавнього дослідження ЕСНО (5) відзначили високий рівень захворюваності на ВІЛ серед жінок, які відвідують клініки планування сім'ї в деяких районах Південної Африки та Есватіні, а разом із тим - потребу набагато більше уваги приділяти інтеграції стратегій профілактики ВІЛ для жінок, які отримують послуги сексуального та репродуктивного здоров'я. Крім того, дівчата-підлітки та молоді жінки повідомили, що надають перевагу отриманню ДКП у складі послуг, якими вони вже комфортно користуються, особливо в розрізі послуг контрацепції та інфекцій, що передаються статевим шляхом (6).

Початкові результати виконання програм пероральної ДКП для жінок неоднозначні (7). Деякі програми повідомляють про низький рівень залучення та низький рівень утримання. Деякі жінки повідомляють, що стикаються з проблемами щоденного прийому перорального препарату. Сюди входять потреба приймати таблетки щодня, супротив партнерів щодо прийому пероральної ДКП та побічні ефекти, які можуть виникнути протягом першого місяця використання. Ці занепокоєння свідчать про необхідність додаткових варіантів вживання ДКП, включаючи продукти ДКП тривалої дії, які потенційно є більш дискретними, не залежать від щоденної прихильності споживання та мають менш системні побічні ефекти. Підтвердження цих доказів пропонують дослідження, які демонструють, що потреби та вподобання жінок щодо сексуального та репродуктивного здоров'я неоднорідні (8). Розширення варіантів ДКП, включаючи довготривалий, контрольований жінкою варіант, такий як вагінальне кільце з дапівірином, може допомогти задовольнити незадоволені потреби у профілактиці ВІЛ для жінок (8,9).

Виникають інші новітні біомедичні методи профілактики, такі як ін'єкція каботегравіру тривалої дії. Хоча це є захоплюючим розвитком у справі профілактики ВІЛ, Група розробників настанови ще не мала належних даних для опрацювання на час написання документу. Однак планується розглянути це питання найближчим часом.

Вставка 1. Визначення «суттєвого ризику»

Суттєвий ризик інфікування ВІЛ тимчасово визначається як рівень захворюваності на ВІЛ більше ніж 3 на 100 людино-років за відсутності ДКП. Захворюваність на ВІЛ більше 3 на 100 людино-років виявлена серед чоловіків, які мають статеві стосунки з чоловіками, трансгендерних жінок та гетеросексуальних чоловіків і жінок, які мають статевих партнерів з недіагностованою або нелікованою ВІЛ-інфекцією. Індивідуальний ризик варіюється в межах груп із суттєвим ризиком залежно від поведінки та особливостей статевих партнерів. Більшість досліджень ДКП, розглянутих в рамках розробки рекомендацій ВООЗ 2015 року, визначали та набирали групи із суттєвим ризиком інфікування ВІЛ, про що свідчить рівень захворюваності на ВІЛ серед учасників контрольних груп, який у більшості досліджень знаходився в діапазоні від 3 до 9 на 100 людино-років. У місцях, де загальна захворюваність на ВІЛ-інфекцію низька, можуть також знаходитись особи, які зазнають суттєвого ризику, які можуть бажати та користуватися послугами ДКП (2).

Частота захворюваності на ВІЛ понад 2 на 100 людино-років вважалася достатньою, щоб обґрунтувати надання пероральної ДКП в рекомендаціях, виданих Міжнародною антивірусною спілкою - експертною комісією США у 2014 році (10). Порогові значення для пропонування ДКП можуть варіюватися залежно від різних міркувань, включаючи епідеміологічний контекст або тенденції, наявні ресурси та відносні витрати, доцільність та попит.

Інструменти оцінки ризику для кращого визначення суттєвого ризику були розроблені в рамках Інструментарію впровадження ДКП ВООЗ (11). ВООЗ розглядає можливість спрощення цих інструментів для більш широкого використання.



Обґрунтування та доказові дані

Стислий виклад результатів аналізу

Систематичний огляд та мета-аналіз досліджень застосування вагінального кільця з дапівірином продемонстрував, що воно ефективно знижує ризик зараження ВІЛ-інфекцією. Два рандомізованих контрольованих дослідження - Ring Study (IPM-027) (12) та ASPIRE (MTN-020) (13) повідомили, що вагінальне кільце з дапівірином приблизно на 30% ефективно зменшує рівень зараження на ВІЛ-інфекцію за даними аналізу наміру лікування (ІТТА). Результати двох відкритих розширених досліджень - DREAM та HOPE - засвідчили підвищену ефективність, підвищену прихильність та збільшення утримання щодо рандомізованих контрольованих досліджень (14,15). Результати одного з відкритих розширених досліджень вказували на 62% зменшення передачі ВІЛ, порівнюючи результати дослідження із модельованим контрольним результатом (14). Аналіз підгруп за віком не показав ефективності серед жінок у віці 18-24 років, які мали низький рівень прихильності. Подальші дослідження проводяться або плануються, щоб допомогти зрозуміти, чи є ця відсутність ефекту наслідком невідповідної прихильності чи інших факторів, та визначити шляхи підтримки прихильності молодих жінок, які вибирають вагінальне кільце з дапівірином як засіб профілактики ВІЛ (16). Безпека та прийнятність також вивчаються серед жінок у віці 15-18 років, які не були включені в дослідження. Дапівірин діє місцево, а системна абсорбція низька (17). У ході досліджень не було виявлено помітної різниці щодо побічних проявів у групі лікування та плацебо, пов'язаних з вагітністю, результатами розвитку плода та/або результатами народження немовляти. Однак, оскільки кількість вагітностей була невеликою, поточні дослідження оцінюють подальші дані про безпеку під час вагітності та годування груддю (18,19).

Зменшення ризику інфікування ВІЛ

Докази щодо випадків ВІЛ-інфекції, виміряні як результат у п'яти дослідженнях, мали помірну достовірність. Мета-аналіз рівня ВІЛ-інфекції, про який повідомлялося в двох плацебо-контрольованих рандомізованих контрольованих дослідженнях Фази III (ASPIRE та Ring Study), виявив зниження ризику щодо ВІЛ на 29% (95% ДІ: 11-43%). Ці результати були подібні до результатів сукупного аналізу, що використовував дані часу до настання події (ТТЕ), проведеного дослідниками обох досліджень, які виявили відносне зниження ризику ВІЛ на 27% при порівнянні вагінального кільця з дапівірином і плацебо (95% ДІ: 9-42%) (20). Окремо взяті, дослідження ASPIRE виявило відносне зниження ризику ВІЛ на 27% (95% ДІ: 1-46%) (21), а дослідження Ring Study виявило відносне зниження ризику ВІЛ на 33% (95% ДІ: 5-53%) (22) щодо активно діючого вагінального кільця з дапівірином проти плацебо.

Щодо ASPIRE, ефективність зросла після відмови від спостереження двох дослідницьких сайтів з низьким рівнем прихильності, що довело відносне зниження ризику ВІЛ до 37% (95% ДІ: 12-56%) (21). Дослідження ASPIRE провело стратифікований аналіз за віком, виключивши два сайти з низьким рівнем прихильності, та виявило, що вагінальне кільце з дапівірином не знижує ризик зараження ВІЛ суттєво серед жінок молодше 25 років (зниження захворюваності на ВІЛ становило 10% (95% ДІ: від -41% до + 43%), тоді як рівень захворюваності на ВІЛ був нижчим на 61% для груп вагінального кільця з дапівірином порівняно з плацебо серед жінок віком від 25 років (95% ДІ: 32-77%) (21). Ретроспективний аналіз показав меншу прихильність та відсутність ефективності серед жінок у віці 18-21 років. Дослідження Ring Study також провело стратифікований аналіз за віком, але не виявило суттєвої різниці у зниженні ризику для жінок віком до 21 року порівняно з жінками старше 21 року (12). Однак, коли результати двох досліджень були об'єднані з використанням даних певного рівня в рамках додаткового аналізу, то зниження ризику зараження ВІЛ-1 було суттєво вищим серед учасників старше 21 року; зниження ризику не спостерігалось серед учасників віком 21 року та молодше (20).

Результати двох відкритих розширених досліджень, DREAM та HOPE, виявили підвищену ефективність, підвищену прихильність та покращення утримання щодо рандомізованих контрольованих досліджень (14,15). Результати DREAM вказували на 62% зниження ризику ВІЛ

порівняно з модельованим контрольним результатом, а результати HOPE продемонстрували відносно зниження ризику ВІЛ на 39% (95% ДІ: 14-69%) порівняно із модельованим контрольним результатом. Варто зазначити, що учасникам HOPE було надано вибір щодо використання вагінального кільця з дапівірином під час кожного звернення, тоді як учасники DREAM мали бути готовими використовувати вагінальне кільце з дапівірином як частину критеріїв прийнятності дослідження. У HOPE 92% учасників пристали на використання вагінального кільця з дапівірином при включенні та 73% пристали на час проведення дослідження (15).

Побічні прояви

Усі рандомізовані контрольовані дослідження та відкриті розширені дослідження представляли дані про будь-які побічні прояви із загальними доказами середньої достовірності через 24 місяці. Загалом, їх частота була однаковою для всіх досліджуваних груп, а кінцеві результати безпеки у відкритих розширених дослідженнях були подібними до тих, що були виявлені в РКД. Коли результати трьох рандомізованих контрольованих досліджень поєднували в мета-аналізі, частота будь-яких побічних проявів для вагінального кільця з дапівірином порівняно з групами плацебо суттєво не відрізнялася (відносний ризик (RR) = 1,00, 95% ДІ: 0,95-1,06). Коли мета-аналіз обмежився двома рандомізованими контрольованими дослідженнями Фази III, результати також не показали різниці для вагінального кільця з дапівірином порівняно з групами плацебо (RR = 1,02, 95% ДІ: 0,98-1,06). Крім того, якщо обмежуватись оцінкою відмінностей між побічними проявами 3 або 4 ступеня в ході досліджень, то результати мета-аналізу не показали ніякої різниці між вагінальним кільцем з дапівірином та групами плацебо (RR = 1,18, 95% ДІ: 0,68-2,05; докази низької достовірності) (23).

ASPIRE повідомило про соціальну шкоду, пов'язану з дослідженням, визначивши її як «немедичні несприятливі наслідки використання вагінального кільця з дапівірином або участі у дослідженні в цілому» (24). Результати ASPIRE виявили 94 випадки соціальної шкоди на 4680 людино-років подальшого спостереження. Майже всі (n = 87, 93%) були пов'язані з партнерами і про них повідомляли 85 жінок, з яких 61% повідомили про участь у дослідженні своїм основним партнерам. Поширеними причинами соціальної шкоди були виявлення партнером кільця під час прелюдії або сексу, повідомлення партнера про інфекцію, що передається статевим шляхом, або підозра партнера про те, що кільце пов'язане з поганим здоров'ям, «нерозбірливістю в стосунках» чи «чаклунством». Наслідки для невеликої групи жінок, які зазнали соціальної шкоди, включали знищення кільця, фізичне насильство або припинення стосунків. Близько 60% випадків соціальної шкоди було класифіковано як такі, що мають мінімальний вплив на якість життя. Молодші жінки (18-26 років) мали більш ніж вдвічі більше шансів зазнати соціальної шкоди, ніж жінки старшого віку, та повідомлення про соціальну шкоду було пов'язано з короткочасним зменшенням прихильності (24).

Резистентність до лікарських засобів

ASPIRE, Ring Study, DREAM та HOPE аналізували резистентність до ННІЗТ. Поширеність резистентних інфекцій серед осіб із сероконверсією в цих дослідженнях коливалась від 10% до 28%. При поєднанні в мета-аналізі, результати двох рандомізованих контрольованих досліджень Фази III не показують підвищеного ризику резистентності ВІЛ-інфекції до ННІЗТ для вагінального кільця з дапівірином порівняно з групами плацебо (RR = 1,13, 95% ДІ: 0,64-2,01; докази низької достовірності) (23).

Результати заходів сексуального та репродуктивного здоров'я

Усі п'ять досліджень повідомляли про частоту вагітності серед учасників, причому не спостерігалось різниці між групами вагінального кільця з дапівірином та плацебо. Один аналіз у складі ASPIRE оцінив ефективність контрацепції та не виявив відмінностей між групами вагінального кільця та плацебо (докази помірної достовірності) (25). Однак, дослідження виявило суттєві відмінності щодо частоти вагітності залежно від методу контрацепції, причому жінки, які застосовували пероральні контрацептиви, мали набагато більшу частоту вагітності, ніж ті, хто використовував імплантати або ін'єкції.



Два аналізи, один із ASPIRE та один із дослідницького сайту Ring Study, вивчали результати вагітності та не виявили різниці щодо несприятливих наслідків вагітності стосовно вагінального кільця з дапівірином порівняно з групами плацебо (докази дуже низької достовірності) (26, 27). Однак, наявність стабільної форми контрацепції була вимогою до участі у всіх дослідженнях, включених до цього огляду, оскільки безпека прийому дапівірину під час вагітності та/або годування груддю невідома. Крім того, всі дослідження щомісяця надавали жінкам тести на вагітність (щоквартально протягом другої половини відкритих розширених досліджень) та учасники негайно припиняли прийом препарату у разі вагітності.

Поведінкові результати, включаючи частоту вилікових ІПСШ

В одному дослідженні були описані поведінкові результати, включаючи кількість статевих партнерів та використання презервативів, які спостерігались на базі одного дослідницького сайту в південно-західній частині Уганди в рамках дослідження Ring Study (28). Дослідження не виявило суттєвих змін у повідомленнях про не-використання презервативів під час останнього статевого акту, порівняно з початковим етапом та на 104-му тижні (64% та 67%, відповідно; докази помірної достовірності). За той же проміжок часу 57% повідомили про двох або більше статевих партнерів через 4 тижні, порівняно з 56% через 104 тижні (докази помірної достовірності). У чотирьох дослідженнях, включаючи дослідження Фази II, ASPIRE, Ring Study та DREAM, повідомлялося про рівень захворюваності на виліковні інфекції, що передаються статевим шляхом, виявлені після початкового рівня. Не було повідомлено про різницю між групами досліджень (помірна достовірність доказів). Однак, на одному з дослідницьких сайтів Ring Study виявлено суттєве зниження виявлених випадків інфекцій *Trichomonas vaginalis* та *Neisseria gonorrhoea* від початкового рівня до 104 тижнів спостереження (28).

Вартість та економічна ефективність

За даними Міжнародного партнерства з мікробіцидів, поточна вартість закупівлі самого кільця становить 8 доларів США за одиницю. Передбачається, що в країнах з низьким та середнім рівнем доходу кільце буде безкоштовно надаватися жінкам державними закладами охорони здоров'я. На основі кількох аналізів моделювання та економічної ефективності, загальна вартість надання вагінального кільця дапівірину очікувано буде коштувати менше, ніж надання пероральної ДКП, оскільки, з точки зору надавача послуги, для цього потрібно менше ресурсів системи охорони здоров'я. Наприклад, єдиним пов'язаним лабораторним видатком є тестування на ВІЛ. Одне дослідження з Південної Африки показало, що вагінальне кільце з дапівірином було б економічно-ефективним втручанням для Квазулу-Натал, якби таке втручання було пріоритетним серед жінок секс-працівниць (29,30).

Інший аналіз моделювання з Південної Африки показав, що вагінальне кільце з дапівірином може мати помірний вплив на епідемію ВІЛ і бути економічно ефективним втручанням, навіть за низької лікарської ефективності, якщо досягнуто рівномірне охоплення всіх груп ризику (31). Два інші дослідження використовували модель Goals для оцінки впливу використання вагінального кільця з дапівірином у країнах із високим тягарем ВІЛ-інфекції та виявили, що, хоч цей засіб може суттєво впливати на епідемію, цей вплив дуже мінливий і залежить від таких багатьох факторів, як досягнення цілей ЮНЕЙДС та потенційні видатки на втручання (32,33).

Доцільність

У країнах південної та східної Африки було проведено численні дослідження застосування вагінального кільця з дапівірином, що підтверджує його доцільність у різних системах планованого впровадження. На додаток до дослідження безпеки, двох рандомізованих контрольованих досліджень Фази III та двох відкритих розширених, додаткові дослідження безпеки були успішно проведені серед молодих жінок підліткового віку та жінок у постменопаузі в Сполучених Штатах Америки та серед здорових жінок у Європі (34-36). Вагінальне кільце з дапівірином відносно легко транспортувати та зберігати. Воно не потребує охолодження та може зберігатися при кімнатній температурі. Кілька країн Африки на південь від Сахари (Кенія, Південна Африка та Зімбабве) вже розпочали розробку планів впровадження вагінального кільця з дапівірином.

Прийнятність та цінності й вподобання

Огляд, що включав 11 статей та дописів на тему застосування вагінального кільця, що містить дапівірин для профілактики ВІЛ, показав, що використання вагінального кільця було дуже прийнятним (71-98% у рандомізованих контрольованих дослідженнях та 62-100% у спостережних дослідженнях), а також більшість учасниць досліджень повідомили, що кільце легко вводити та вилучати (37). Більшість жінок повідомляли про використання кільця своїм партнерам-чоловікам, хоча деякі жінки боялися насильства або гніву з боку партнерів, якщо було виявлено використання кільця (38). Кільця не відчували 70-92% учасниць під час статевого акту та не відчували 48-97% чоловіків-партнерів. Прийнятність кільця зростала з часом, коли жінкам стало зручніше ним користуватися та зросло поширення їх застосування у громаді (37).

Щодо можливості запобігати як інфікуванню ВІЛ так і вагітності, жінки висловлювали вподобання щодо засобів, які були б легкодоступні, тривалої дії та схвалені партнером, та які також можна використовувати без обізнаності партнера, з мінімальним впливом на секс та несуттєвими побічними проявами (37). Аналогічним чином, тематичний огляд застосування вагінального кільця з дапівірином виявив 21 дослідження, проведене в Африці на південь від Сахари, та виявив високу прийнятність. В огляді також зазначено, що вплив партнерів може вплинути на використання кільця і що усвідомлена обізнаність та прийняття засобу громадськістю є важливими (38).

Комплексний систематичний огляд та мета-аналіз, що оцінював загальну прийнятність вагінального кільця (незалежно від діючої фармацевтичної речовини), також виявив, що кільця були дуже прийнятними (39). Загальна прийнятність (частка жінок, які повідомили про схвальний досвід) серед 46 досліджень та 19 080 жінок становила 87% (95% ДІ: 83-91%). Цей огляд також виявив, що більшості жінок, які використовували вагінальне кільце з дапівірином, цей засіб сподобався, тоді як жінки, які не мали прямого досвіду використання вагінального кільця з дапівірином, заявили, що не думають, що їм сподобається такий продукт.

Переважає більшість жінок вважали вагінальне кільце з дапівірином прийнятним. Серед 280 учасників, які брали участь у дослідженні безпеки, проведеному в Африці на південь від Сахари, 95% повідомили, що вони будуть готові використовувати кільце, якщо буде доведено його ефективність (40). Результати досліджень безпеки серед жінок у пост-менопаузі та підлітків у Сполучених Штатах Америки також визнали кільце надзвичайно прийнятним (36, 41). Результати якісного аналізу ASPIRE показали, що жінки стали більш прийнятні після його використання, та розвинули почуття власності та розширення можливостей, пов'язані з використанням кільця. Жінки також виявили, що кільце легко використовувати та інтегрувати у своє повсякденне життя (42). Найчастіше висловлені занепокоєння стосувалися гігієни, особливо під час менструації; потенційних негативних наслідків для здоров'я, таких як безпліддя; побоювань, що кільце загубиться або застрягне в тілі; та стурбованість щодо партнерів, які відчують кільце під час сексу або не вподобають його (40, 43-47).

Рівноправність

Група розробки настанови вирішила, що застосування вагінального кільця з дапівірином як додаткового засобу профілактики, ймовірно, покращить рівноправність. Його використання пропонує додатковий, дискретний, контрольований жінкою біомедичний варіант профілактики ВІЛ. Розширення можливостей ДКП шляхом пропонування вагінального кільця з дапівірином, на додаток до пероральної ДКП, може допомогти задовольнити різноманітні потреби та вподобання жінок. Докази в галузі контрацепції продемонстрували зв'язок між збільшенням вибору та збільшенням застосування засобів контрацепції серед жінок. Це показало, що розширення можливостей біомедичної профілактики ВІЛ може мати подібний ефект (тобто більше можливостей можуть призвести до ширшого використання) (48). Крім того, доступність кільця з дапівірином для жінок може також забезпечити додаткові можливості для служб сексуального та репродуктивного здоров'я.

Обґрунтування рішення

Група розробки настанови сформулювала умовну рекомендацію щодо надання переваги застосуванню вагінального кільця з дапівірином. Група зважила, що ймовірна користь перевищує шкоду, виходячи із загальних доказів помірної достовірності, представлених у



систематичному огляді та мета-аналізі, економічній ефективності вагінального кільця з дапівірином, широкої прийнятності та продемонстрованої доцільності, а також потенціалу посилення рівноправності завдяки додатковому варіанту вибору профілактики, відзначаючи деяку варіабельність у молодших вікових групах та занепокоєння щодо використання у випадку вагітних і жінок, які годують груддю.

Виконавчі міркування

Комплексні послуги

Подібно до пероральної ДКП, вагінальне кільце з дапівірином слід надавати жінкам у поєднанні з іншими профілактичними втручаннями та медичними послугами. Це повинно включати надання презервативів, низку методів контрацепції, тестування та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також надання послуг або направлення до служб, що попереджають та захищають від гендерного насильства. Там, де це можливо, слід також розглянути можливість надання добровільних послуг партнерам (49). Тестування на ВІЛ слід проводити перед початком використання вагінального кільця з дапівірином та кожні три місяці, використовуючи його як частину пакету послуг.

Вибір

Хоча дослідження, вивчені з приводу цього питання, безпосередньо не порівнювали пероральну ДКП з використанням вагінального кільця з дапівірином, сучасні дані свідчать про те, що щоденний прийом пероральної ДКП, якщо приймати її за призначенням, має більшу ефективність для профілактики ВІЛ, ніж вагінальне кільце з дапівірином. Пероральну ДКП слід пропонувати в місцях, де надається й вагінальне кільце з дапівірином, щоб жінки могли зробити вибір. Жінкам слід надавати повну інформацію та консультувати щодо наявних варіантів профілактики та їх відносної ефективності та безпеки, а також консультувати, щоб допомогти їм зробити усвідомлений вибір найкращого варіанту для них.

Вагінальне кільце з дапівірином для дівчат-підлітків та молодих жінок

Дані досліджень не змогли продемонструвати ефективність серед жінок молодше 21 року, які мали низьку прихильність до використання кільця. Потрібно більше даних, щоб зрозуміти особливості використання вагінального кільця з дапівірином серед молодих жінок. Досвід надання послуг пероральної ДКП для дівчат-підлітків та молодих жінок показав, що молодим жінкам може знадобитися більше підтримки, особливо на ранніх етапах прийому пероральної ДКП та для підтримки продовження. Це може бути подібним для застосування вагінального кільця з дапівірином, тому в цій віковій групі тривають та/або плануються дослідження, щоб зрозуміти проблеми впровадження та складнощі прихильності та забезпечити ефективність, якщо ті складнощі їх можна подолати.

Вагінальне кільце з дапівірином для жінок із ключових груп населення

Хоча немає досвіду щодо пропонування вагінального кільця з дапівірином жінкам із ключових груп населення, включаючи секс-працівників та жінок, які вживають наркотики, вагінальне кільце з дапівірином, як очікується, захищатиме секс-працівників та жінок, які вживають наркотики від передачі ВІЛ шляхом вагінального статевого акту. Однак до того, як планувати цілеспрямоване впровадження для цих груп населення, ключовим завданням буде зрозуміти та врахувати цінності та вподобання жінок із ключових груп населення для з'ясування того, чи вважатимуть вони вагінальне кільце з дапівірином прийнятним та корисним додатковим вибором профілактики, і якщо так, то яким може бути найбільш прийнятний спосіб надання такої послуги.

Сайти надання послуг

На даний час немає досвіду щодо пропонування вагінального кільця з дапівірином поза межами досліджень та відкритих розширених проектів подальшого нагляду. Необхідно ретельно

вивчити питання, включаючи взаємодію з жінками та надавачами послуг, при прийнятті рішення про те, де можна запропонувати вагінальне кільце з дапівірином. Сюди можуть входити послуги з репродуктивного здоров'я, послуги щодо інфекцій, які передаються статевим шляхом, послуги з контрацепції, послуги з питань гендерного насильства та послуги, що орієнтовані на дівчат-підлітків і молодих жінок, або ж послуги дружні до молоді чи інші послуги, які роблять пероральну ДКП доступною для жінок. Потрібні будуть особливі міркування щодо прийнятних та безпечних підходів для жінок із ключових груп населення. Реалізація демонстраційних проектів може бути корисною для глибшого розуміння сайтів, які найкраще підходять для пропонування вагінального кільця з дапівірином.

Підтримка прихильності

Подібно до щоденного прийому пероральної ДКП, вагінальне кільце з дапівірином потрібно використовувати постійно, згідно призначень для ефективного застосування. Тому підтримка прихильності повинна бути ключовою частиною надання послуг. Потрібна буде гнучка та індивідуалізована підтримка, особливо коли жінки починатимуть використовувати цей новий продукт. Можливість частих обстежень у лікаря (або немедичного фахівця) може знадобитися для підтримки використання, коли жінки починають користуватися продуктом. Додаткову підтримку прихильності слід розглянути для молодих жінок. Також слід розглянути партнерську підтримку та допомогу за принципом рівний-рівному.

Створення попиту

Вагінальне кільце з дапівірином - новий продукт. У багатьох громадах, де жінки стикаються з підвищеним ризиком ВІЛ, він може пропонуватися, навіть за умов недостатньої або й відсутньої обізнаності або досвіду застосування вагінального кільця, таких як контрацептивні вагінальні кільця. Якщо громада розглядає можливість застосування вагінального кільця з дапівірином, важливо буде розробити програму інформування як для громади, так і для надавачів послуг, і така програма повинна тривати до та під час запровадження продукту. Вона повинна включати також взаємодію з жіночими мережами, мережами ключових жіночих груп населення та можливість проаналізувати елементи стурбованості та пропонувати відповіді на запитання щодо цього нового продукту. Слід також враховувати повідомлення для чоловіків та партнерів чоловічої статі. Деякі жінки повідомляли, що можливість обговорювати використання кільця з партнерами підтримує їх та допомагає продовжувати використання кільця.

Навчання та підтримка для надавачів послуг

Вагінальне кільце з дапівірином - новий продукт. В умовах високого тягаря ВІЛ-інфекції, де розглядається можливість запровадження застосування вагінального кільця з дапівірином, наявність досвідчених надавачів таких послуг і продукції є малоімовірною. Національні програми повинні працювати для забезпечення адекватної навчальної підтримки, оскільки це буде потрібно для розвитку та забезпечення надання цієї послуги. Слід також враховувати постійне наставництво та підтримуюче керівництво для продовження програми. Розуміння питань та проблем надавачів послуг та вирішення цих проблем буде ключовим аспектом.

Прогалини у дослідженнях

Безпека при вагітності та годуванні груддю

Щомісячне використання вагінального кільця з дапівірином виявилось безпечним та ефективним для профілактики ВІЛ серед невагітних жінок репродуктивного віку. Однак дані про те, як дапівірин впливає на результати вагітності та немовлят, - обмежені.

Дані досліджень токсичності на тваринах, що вивчали різні концентрації дапівірину ц формі вагінального гелю, включаючи концентрації, суттєво вищі за концентрації застосовані у вагінальному кільці, не виявили жодних несприятливих наслідків для материнських тварин або ембріона чи плоду, що розвивається (50).



В рамках дослідження ASPIRE, із 2629 жінок, які були залучені, 169 завагітніли (26). Судячи з цього невеликого набору даних, використання дапівіріну в периконцептивний період, схоже, не пов'язане з несприятливим впливом на вагітність або наслідки для немовлят. Однак необхідні додаткові дослідження безпеки використання вагінального кільця з дапівірином під час вагітності та годування груддю. Два поточні дослідження (MTN-042 (DELIVER) і MTN-043 (B-PROTECTED)) наведуть додаткові дані про безпеку до кінця 2021 року (18, 19). Якщо вони дійдуть висновку, що проблем із безпекою немає, то потрібні будуть заходи подальшого нагляду після надання ліцензії щодо моніторингу несприятливих наслідків для вагітності та плоду через систему реєстрації випадків вагітності на фоні прийому АРВ-препаратів.

Ефективне застосування серед жінок молодше 21 року

Суб-аналіз жінок молодше 21 року не продемонстрував ефективності у цій віковій групі, і прихильність до продукту також була низькою. В даний час проводяться подальші дослідження (наприклад, MTN-034 (REACH) (51)), щоб оцінити доцільність та ефективність у цій віковій групі та зрозуміти перепони для використання та способи підтримки прихильності та продовження.

Прийнятність серед жінок із ключових груп населення

На сьогодні не проводилось досліджень щодо застосування вагінального кільця з дапівірином серед ключових груп населення, особливо секс-працівників та жінок, які вживають наркотики. Опитування цінностей та вподобань з членами обох спільнот буде важливим для розуміння їхньої думки щодо цього втручання. На основі результатів цих опитувань, і якщо спільноти вважатимуть, що вагінальне кільце з дапівірином може бути важливим додатковим варіантом профілактики ВІЛ, то залучення спільноти до розробки програм буде критичним.

Вагінальне кільце з дапівірином як частина комбінованої профілактики

Жінкам буде надана консультація щодо вагінального кільця з дапівірином разом з іншими варіантами профілактики, такими як щоденна пероральна ДКП. Чоловічі та жіночі презервативи та партнерські послуги також повинні бути доступними та пропонуватися разом із вагінальним кільцем дапівіріну. Деякі жінки можуть переходити від щоденного прийому пероральної ДКП до використання вагінального кільця з дапівірином і, можливо, повертатися до пероральної ДКП знову. Ці можливі закономірності використання АРВ-препаратів для профілактики в даний час не відомі та не зрозумілі, і потребують ретельної підтримки та оцінки.

Деякі жінки можуть вирішити одночасно використовувати вагінальне кільце з дапівірином та щоденну пероральну ДКП. Хоча їх спільне використання, ймовірно, є безпечним, жодні дані не вказують на те, що їх спільне використання призведе до будь-якої додаткової переваги. Незалежно від вибору, прихильність до засобу буде важлива для оптимізації захисту будь-якого з них. Крім того, непослідовне використання одного або обох при одночасному використанні буде неефективним для профілактики ВІЛ. Застосування вагінального кільця з дапівірином у поєднанні з іншими профілактичними заходами та періодичне використання вагінального кільця з дапівірином потребує подальшого вивчення, що також може включати перехід від пероральної ДКП до вагінального кільця з дапівірином та назад, залежно від обставин.

Невідомо, чи запровадження вагінального кільця з дапівірином та збільшення варіантів вибору, спонукає більшу кількість жінок із суттєвим ризиком ВІЛ-інфекції звернутись до АРВ-профілактики, або чи вагінальне кільце з дапівірином замінить використання існуючої пероральної ДКП для деяких користувачів. Моніторинг цього буде важливим.

Вартість та економічна ефективність

Щоденна пероральна ДКП та вагінальне кільце з дапівірином є дорогими профілактичними заходами. Ось чому ВООЗ пропонує, щоб ці варіанти профілактики були пріоритетними для жінок із суттєвим ризиком ВІЛ, де їх застосування матиме найбільшу користь та економічну ефективність. Подальший аналіз економічної ефективності з реальними даними із різних регіонів і груп населення був би корисним для подальшого впровадження для досягнення максимального впливу.

Посилання

1. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30:1973.
2. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>, accessed 4 February 2021).
3. UNAIDS data. Geneva: UNAIDS; 2020 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>, accessed 4 February 2021).
4. Dapivirine Vaginal Ring 25 mg (dapivirine): An overview of Dapivirine Vaginal Ring 25 mg and why it received a positive opinion. Amsterdam: European Medicines Agency 2020.
5. Ahmed K, Baeten JM, Beksinska M, Bekker LG, Bukusi EA, Donnell D et al. HIV incidence among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet*. 2019;394:303–13.
6. Celum CL, Delany-Moretlwe S, Hosek S, Dye BJ, Bekker L-G, Mgodini N. Risk behavior, perception, and reasons for PrEP among young African women in HPTN 082. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 4-7 March 2018 (<https://www.croiconference.org/abstract/risk-behavior-perception-and-reasons-prep-among-young-african-women-hptn-082>, accessed 4 February 2021).
7. Koss CA, Havlir DV, Ayieko J, Kwarisiima D, Kabami J, Atukunda M et al. Lower than expected HIV incidence among men and women at elevated HIV risk in a population-based PrEP study in rural Kenya and Uganda: interim results from the SEARCH study. 23rd International AIDS Conference, San Francisco, CA, USA, 6-10 July 2020 (Abstract No. 875; <https://aids2020.org/wp-content/uploads/2020/07/HIV-Highlights-Press-Conference-Abstracts.pdf>, accessed 4 February 2021).
8. van der Straten A, Agot K, Ahmed K, Weinrib R, Browne EN, Manenzhe K et al. The Tablets, Ring, Injections as Options (TRIO) study: what young African women chose and used for future HIV and pregnancy prevention. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:e25094.
9. Montgomery ET, Beksinska M, Mgodini N, Schwartz J, Weinrib R, Browne EN et al. End-user preference for and choice of four vaginally delivered HIV prevention methods among young women in South Africa and Zimbabwe: the Quatro Clinical Crossover Study. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25283.
10. Marrazzo JM, Del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH et al. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2014 Jul 23;312(4):390-409.
11. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2017. (<https://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-implementation-tool/en/>, accessed 21 February 2021).
12. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker LG, Gama C, Gill K et al. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J Med*. 2016;375:2133–43.



13. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V et al. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med*. 2016;375:2121–32.
14. Nel A, van Niekerk N, Van Baelen B, Malherbe M, Mans W, Carter A et al. Safety, adherence, and HIV-1 seroconversion among women using the dapivirine vaginal ring (DREAM): an open-label, extension study. *The Lancet HIV*. 2021 Feb 1;8(2):e77-86.
15. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Mgodini NM, Mayo AJ, Szyldo DW, Ramjee G et al. Safety, uptake, and use of a dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention in African women (HOPE): an open-label, extension study. *The Lancet HIV*. 2021 Feb 1;8(2):e87-95.
16. Brown E, Hendrix C, van der Straten A, Kiweewa F, Mgodini N, Palanee-Phillips T et al. Greater dapivirine release from the dapivirine vaginal ring is correlated with lower risk of HIV-1 acquisition: a secondary analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *J Int AIDS Soc*. 2020;23:e25634.
17. Nel A, Bekker L-G, Bukusi E, Hellström E, Kotze P, Louw C et al. Safety, acceptability and adherence of dapivirine vaginal ring in a microbicide clinical trial conducted in multiple countries in sub-Saharan Africa. *PLoS ONE*. 2016;11:e0147743.
18. MTN-042 - a study of PrEP and the dapivirine ring in pregnant women 2020 (<https://mtnstopshiv.org/research/studies/mtn-042>, accessed 4 February 2021).
19. MTN-043 - B-PROTECTED: Breastfeeding PrEP & ring open-label trial 2020 (<https://mtnstopshiv.org/news/studies/mtn043>, accessed 4 February 2021).
20. Rosenberg Z, Nel A, van Niekerk N, Van Baelen B, Van Roey J, Palanee-Phillips T et al. Pooled efficacy analysis of two Phase III trials of dapivirine vaginal ring for the reduction of HIV-1 infection risk in HIV-uninfected women in sub-Saharan Africa. 9th IAS Conference on Health Science, Paris, France, 23-26 July 2017 (<http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/5704>, accessed 4 February 2021).
21. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V et al. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med*. 2016;375:2121–32.
22. Nel A, Van Baelen BE, Mans W, Louw C, Gama C, Mabude Z et al. Dapivirine vaginal ring reduces the risk of HIV-1 infection among women in Africa. 9th South Africa AIDS Conference, Durban, South Africa, 11-14 June 2019.
23. Fonner V, Dalglish S. Dapivirine intervaginal ring as pre-exposure prophylaxis to prevent HIV among women at substantial risk of infection: a systematic review and meta-analysis. Unpublished. [Abstract available in [Web Annex C.1](#)].
24. Palanee-Phillips T, Roberts ST, Reddy K, Govender V, Naidoo L, Siva S et al. Impact of partner-related social harms on women's adherence to the dapivirine vaginal ring during a Phase III trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79:580.
25. Balkus JE, Palanee-Phillips T, Reddy K, Siva S, Harkoo I, Nakabiito C, Kintu K et al. Dapivirine vaginal ring use does not diminish the effectiveness of hormonal contraception. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76:e47.
26. Mamanani B, Balkus JE, Jiao Y, Noguchi LM, Palanee-Phillips T, Mbilizi Y et al. Pregnancy and infant outcomes among women using the dapivirine vaginal ring in early pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79:566.

27. Kusemererwa S, Abaasa A, editors. Pregnancy incidence and outcomes among women using dapivirine vaginal ring for HIV prevention in a Phase III clinical trial in south western Uganda. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2018;34:209.
28. Kusemererwa S, Abaasa A, editors. Does the use of the dapivirine vaginal ring result in change in risky sexual behavior? *AIDS Res Hum Retrovir*. 2018;34:209
29. Glaubius R, Ding Y, Penrose KJ, Hood G, Engquist E, Mellors JW et al. Dapivirine vaginal ring for HIV prevention: modelling health outcomes, drug resistance and cost-effectiveness. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25282.
30. Glaubius R, Hood G, Parikh UM, Abbas U. Dapivirine vaginal ring preexposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *Topics Antivir Med*. 2016;24:458.
31. Smith J, Garnett G, Van Damme L, Hallett T. Cost-effectiveness of the intravaginal dapivirine ring: a modeling analysis. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 February 2016 (<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01250294/full>, accessed 4 February 2021).
32. Reidy M, Gardiner E, Pretorius C, Glaubius R, Torjesen K, Kripke K. Evaluating the potential impact and cost-effectiveness of dapivirine vaginal ring pre-exposure prophylaxis for HIV prevention. *PLoS One*. 2019;14:e0218710.
33. Kripke K, Reidy M, Bhavaraju N, Torjesen K, Gardiner E. Modeling the potential impact of the dapivirine ring for HIV prevention. 22nd International AIDS Society Conference, Amsterdam, Netherlands, 23-27 July 2018 (https://www.prepwatch.org/wp-content/uploads/2018/08/OPTIONS_DapRingModeling_AIDS2018poster-1.pdf, accessed 4 February 2021).
34. Nel A, Haazen W, Nuttall J, Romano J, Rosenberg Z, van Niekerk N. A safety and pharmacokinetic trial assessing delivery of dapivirine from a vaginal ring in healthy women. *AIDS*. 2014;28:1479–87.
35. Chen BA, Zhang J, Gundacker HM, Hendrix CW, Hoesley CJ, Salata RA et al. Phase 2a safety, pharmacokinetics, and acceptability of dapivirine vaginal rings in US postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1144–51.
36. Bunge KE, Levy L, Szydlo DW, Zhang J, Gaur AH, Reirden D et al. Brief report: Phase IIa safety study of a vaginal ring containing dapivirine in adolescent young women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83:135–9.
37. Griffin JB, Ridgeway K, Montgomery E, Torjesen K, Clark R, Peterson J et al. Vaginal ring acceptability and related preferences among women in low-and middle-income countries: a systematic review and narrative synthesis. *PLoS One*. 2019;14:e0224898.
38. Schwartz K, Bhavaraju N, Ridgeway K, Gomez A. End-user perspectives on their ability, motivation and opportunity to use the dapivirine vaginal ring. 23rd International AIDS Conference, San Francisco, CA, USA, 6-10 July 2020.
39. Ridgeway KM, Smith K, Torjesen K, van der Straten A, Achilles SL. Vaginal ring acceptability: a systematic review and meta-analysis of vaginal ring experiences from around the world. Submitted.
40. Nel A, Bekker LG, Bukusi E, Hellström E, Kotze P, Louw C et al. Safety, acceptability and adherence of dapivirine vaginal ring in a microbicide clinical trial conducted in multiple countries in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2016;11:e0147743.



41. van der Straten A, Laborde N, Hoesley CJ, Cheng H, Husnik MJ. Adherence and acceptability of a multidrug vaginal ring for HIV prevention in a Phase I study in the United States. *AIDS Behav.* 2016;20:2644–2653.
42. Montgomery ET, van der Straten A, Chitukuta M, Reddy K, Woeber K, Atujuna M et al. Acceptability and use of a dapivirine vaginal ring in a phase III trial. *AIDS.* 2017;31:1159.
43. Chitukuta M, Duby Z, Katz A, Nakyanzi T, Reddy K, Palanee-Phillips T et al. Negative rumours about a vaginal ring for HIV-1 prevention in sub-Saharan Africa. *Culture Health Sexuality.* 2019;21:1209–24.
44. Duby Z, Katz AW, Browne EN, Mutero P, Etima J, Zimba CC et al. Hygiene, blood flow, and vaginal overload: why women removed an HIV prevention vaginal ring during menstruation in Malawi, South Africa, Uganda and Zimbabwe. *AIDS Behav.* 2020;24:617–28.
45. Laborde ND, Pleasants E, Reddy K, Atujuna M, Nakyanzi T, Chitukuta M et al. Impact of the dapivirine vaginal ring on sexual experiences and intimate partnerships of women in an HIV prevention clinical trial: managing ring detection and hot sex. *AIDS Behav.* 2018;22:437–46.
46. Nair G, Roberts S, Baeten J, Palanee-Phillips T, Katie S, Reddy K et al. Disclosure of vaginal ring use to male partners in an HIV prevention study: impact on adherence. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2018;34:209.
47. van der Straten A, Browne EN, Shapley-Quinn MK, Brown ER, Reddy K et al. First impressions matter: how initial worries influence adherence to the dapivirine vaginal ring. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;81:304–10.
48. Ross J, Stover J. Use of modern contraception increases when more methods become available: analysis of evidence from 1982–2009. *Global Health: Science and Practice.* 2013 Aug 1;1(2):203-12.
49. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>, accessed 4 February 2021).
50. Makanani B, Balkus JE, Jiao Y, Noguchi LM, Palanee-Phillips T, Mbilizi Y et al. Pregnancy and infant outcomes among women using the dapivirine vaginal ring in early pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79:566.
51. NCT03074786: MTN-034/REACH (Reversing the Epidemic in Africa with Choices in HIV Prevention) 2020 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03074786>, accessed 4 February 2021).

3. Клінічні настанови: діагностика та моніторинг лікування

3.1 Діагностика немовлят за місцем лікування

Рекомендація

Тестування за місцем лікування методом аналізу нуклеїнових кислот слід застосовувати для діагностики ВІЛ у немовлят і дітей у віці до 18 місяців

(переконлива рекомендація; докази високої достовірності)

Передумови

Незважаючи на суттєві інвестиції зроблені останнім часом у вдосконалення діагностичних мереж, централізованих лабораторій та мереж збору зразків у більшості регіонів з високим тягарем, чітке покращення доступності тестування немовлят та початку лікування немовлят не зросло такими ж темпами. Залишаються суттєві виклики та перепони. По-перше, у 2019 році лише 60% немовлят пройшли тест на ВІЛ-нуклеїнові кислоти протягом перших двох місяців життя (1). Крім того, лише 53% дітей молодше 15 років, які живуть з ВІЛ, отримували АРТ у 2019 році. Смертність нелікованих, перинатально інфікованих немовлят досягає максимуму у віці від двох до трьох місяців, приблизно 35% помирають до 12 місяців і 52% до 24-місячного віку (2,3). Нещодавній систематичний огляд лабораторного тестування немовлят за стандартних умов показав, що середній час обробки зразків від забору до отриманих в клініці результатів становив 44,5 дня (4). Час між результатами, отриманими в клініці, до їх отримання доглядальником становив 43,7 дня. Середній вік немовлят при тестуванні становив 74 дні; однак середній вік на початку лікування становив 214 днів (сім місяців). Крім того, у підгрупі досліджень виявлено, що 15% немовлят, які жили з ВІЛ, померли у часовому проміжку між тестуванням та початком АРТ.

Тести на ВІЛ-нуклеїнові кислоти для діагностики немовлят, які можуть дати результати в той же день забору зразків та які подібні до тих, що використовуються для тестування на ВІЛ старших дітей і дорослих, зараз доступні на ринку та схвалені контролюючими органами (5). Деякі з доступних інструментальних методик - це технології на основі аналізу нуклеїнових кислот численних захворювань, які можна використовувати для комплексного молекулярного аналізу на інші захворювання також. Розробляються додаткові не-інструментальні тести. У 2016 році ВООЗ умовно рекомендувала використовувати технології тестування за місцем лікування для діагностики немовлят (6). Це базувалося на доказах низької достовірності, за результатами проведених на той час двох досліджень діагностичної точності. Подальші дослідження, включаючи вивчення впливу на пацієнта та клінічні випробування, були завершені та включені до розгляду для потенційного оновлення рекомендацій 2016 року.

Обґрунтування та доказові дані

Стислий виклад результатів аналізу

Систематичний огляд (7) клінічного впливу використання діагностики немовлят в той самий день у порівнянні з лабораторними методиками визначив сім досліджень (8-14) з охопленням більш ніж 37 000 немовлят у 15 країнах Африки на південь від Сахари. Дослідження включали два рандомізованих контрольованих дослідження та кілька великих, добре характеризованих когортних досліджень. Дослідження безпосередньо оцінювали схожі результати, та до огляду були включені лише ті, що описували дійсно тестування за місцем лікування та його результати отримані в той же день. Дані та результати були однорідними та узгодженими в ході усіх досліджень. У більшості досліджень був низький ризик упередженості щодо критичних результатів (включаючи час для отримання результатів), за винятком результатів утримання та смертності, причому ризик упередженості був визнаний серйозним з огляду на обмежену кількість досліджень та малий обсяг вибірки. Загальна достовірність доказів у цьому огляді була оцінена як висока.

Середній час від забору зразка до надання результату доглядальникові

Тестування день-в-день за місцем лікування суттєво скоротило час надання результату доглядальникам (докази високої достовірності). У всіх семи дослідженнях середній час від забору зразків до отримання результатів доглядальниками немовлят становив 0 днів (95% ДІ: 0-0) для тестування за місцем лікування, незалежно від використовуваного тесту, віку немовляти або тип закладу охорони здоров'я. Результати того самого дня були надані в 97% випадків при тестуванні за місцем лікування проти 0% у випадку стандартного алгоритму. Щодо стандартного алгоритму допомоги, медіана часу від забору зразка до отримання результатів доглядальниками становила 35 днів (95% ДІ: 35-37) і коливалась від 8 днів до 125 днів. П'ять із семи досліджень мали середній час отримання результатів доглядальниками більше 30 днів.

Шість досліджень повідомили, що середній час від забору зразків до початку АРТ серед немовлят, які мали позитивний результат на ВІЛ, становив 0 днів (95% ДІ: 0-1) при тестуванні за алгоритмом тестування за місцем лікування (8-12,14). При тестуванні за алгоритмом тестування за місцем лікування, 51% немовлят, які живуть з ВІЛ, почали АРТ в той же день забору зразка, проти 0% при тестуванні за стандартом медичної допомоги. Щодо стандартного алгоритму лікування, медіана часу від забору зразка до початку лікування становила 39,5 днів (95% ДІ: 34-43), а діапазон становив від 6 днів до 127 днів. Докази в цілому мали високу достовірність.

Відсоток немовлят, які живуть з ВІЛ, лікування котрих розпочато впродовж 60 днів

Загальна частка немовлят, які живуть з ВІЛ, які починали лікування протягом 60 днів, становила 90% при тестуванні за місцем лікування, порівняно з 54% при тестуванні за стандартом медичної допомоги. Співвідношення шансів розпочати лікування протягом 60 днів становило 7,9 (95% ДІ: 5,4-11,5). Докази в цілому мали високу достовірність.

Утримання та смертність

Два дослідження надали дані спостережень за немовлятами, які живуть з ВІЛ, після діагностики та початку лікування (10,11). Перше дослідження, проведене в Мозамбік, показало, що немовлята, яких тестували за алгоритмом тестування за місцем лікування, мали суттєво більшу ймовірність утримуватися під наглядом після 90 днів спостереження порівняно з тими, хто отримував тестування за алгоритмом стандартного догляду (скориговане співвідношення шансів: 1,40) (10). Друге дослідження, проведене в Замбії, виявило високі показники смертності в обох групах, але відсутність суттєвої різниці в смертності або показниках вірусної супресії у віці 12 місяців; проте обсяг вибірки був невеликим: лише 20 із 81 немовлят, які живуть з ВІЛ, залишались живими та знаходились на догляді через 12 місяців з обох груп (11). Загалом, докази для цих результатів були дуже низької достовірності.

Систематичний огляд мав кілька обмежень. По-перше, всі дослідження проводились у країнах Африки на південь від Сахари. Однак більше 90% випадків вертикальної передачі ВІЛ фіксується

в Африканському регіоні ВООЗ. Хоча більшість досліджень мали низький ризик упередженості щодо результатів утримання та смертності, ризики щодо упередженості та неточності були визнані серйозними з огляду на обмежену кількість досліджень та малий обсяг вибірки. За наявними даними неможливо проаналізувати концепції центрично-векторної моделі та наближеного алгоритму тестування за місцем лікування. Деякі дослідження надали результати вивчення центрично-векторної моделі в межах даних щодо групи тестування того ж дня за місцем лікування і вони були виключені через неможливість диференціювати тестування за алгоритмом того самого дня порівняно з наближеним алгоритмом тестування за місцем лікування. Хоча дані свідчать про те, що тестування день-в-день покращує термін отримання результатів та початок лікування, однак додатковий аналіз, що порівнював алгоритм тестування того ж дня за місцем лікування із наближеним алгоритмом тестування (менше семи днів) та стандартним алгоритмом медичної допомоги (тестування на лабораторній базі) забезпечить більш надійну основу для оцінки цього результату.

Вартість та економічна ефективність

Огляд та узагальнення наявних моделей економічної ефективності було розроблено за даними чотирьох досліджень економічної ефективності та двох рамкових методик моделювання (15): модель Джона Хопкінса, що переважно стосувалася Африки на південь від Сахари та Замбії (16,17); та Економічна ефективність профілактики ускладнень СНІДу (СЕРАС) - Педіатрична модель у Зімбабве (18,19). Усі дослідження свідчать, що тестування за місцем лікування було більш економічно виправданим, ніж стандартний алгоритм, визначений у рамках кожного дослідження. Користь для здоров'я була описана з точки зору збережених років життя, додаткової кількості осіб на АРТ й запобігання смертності. У більшості сценаріїв, інтеграція або спільне використання платформ тестування для різних захворювань (Xpert® тестування на туберкульоз або визначення вірусного навантаження ВІЛ) призводило до того, що тестування на місці надання допомагало заощадити кошти порівняно зі стандартним алгоритмом медичної допомоги. У Замбії тестування за місцем лікування коштувало на 752 долари США менше в перерахунку на новий випадок початку АРТ, ніж провадження за стандартним алгоритмом, у випадку спільного використання інструментальної бази в програмах протидії ТБ і ВІЛ.

Доступність

Наразі діагностика немовлят за місцем лікування коштує 15-25 доларів США за тест, а вартість інструментального забезпечення - близько 15 000 доларів США.

В даний час у чотирьох країнах з високим тягарем ВІЛ (Малаві, Мозамбік, Уганда та Замбія) доступ до тестування за місцем лікування день-в-день, за оцінками, складає вже 30-50%. Орієнтовні додаткові витрати на забезпечення доступу до технологій за місцем лікування для 70%, 80% або 90% ВІЛ-інфікованих немовлят становитимуть відповідно 60, 109 та 194 долари США.⁷ Ці витрати, як для тестування за місцем допомоги, так і для лабораторного, можуть бути рознесені по інших (хоча й не були розраховані таким чином) програмах, таких як програми протидії туберкульозу, які теж можуть використовувати обладнання. Решті немовлят, які зазнали контакту з ВІЛ, потрібен доступ до тестування через лабораторне дослідження.

Впровадження тестування за місцем лікування в цих чотирьох країнах призведе до суттєвого збільшення числа немовлят, які живуть з ВІЛ, на АРТ (рівень приросту на основі даних вищезазначеного систематичного огляду). З урахуванням 70%, 80% або 90% тестувань за місцем допомоги для немовлят, відповідно - 149 000, 162 000 або 175 000 немовлят, які живуть з ВІЛ, почнуть лікування проти лише 110 000, за поточних показників. Це призведе до вартості в діапазоні від 325 до 622 доларів США за додатковий випадок початку АРТ.

Щодо етичних міркувань, стурбованість витратами не повинна перешкоджати запровадженню. Якщо клінічні та епідеміологічні докази на його користь є настільки переконливими, як здається, то світове медичне співтовариство має співпрацювати з національними урядами та

⁷ Clinton Health Access Initiative. Діагностика немовлят за місцем лікування: аналіз доступності за даними чотирьох країн Африки на південь від Сахари. 2020



місцевими органами влади, щоб забезпечити тестування немовлят за місцем лікування. Наступні кроки включатимуть звернення до міжнародних агентств та напряму до компаній-виробників, щоб максимально знизити їх вартість.

Цінності та вподобання

У дослідженні в Кенії (74 інтерв'ю та шість обговорень у фокус-групах) та Зімбабве (85 інтерв'ю та вісім обговорень у фокус-групах) як членів спільноти, так і старійшин, дані були зібрані до запровадження тестування за місцем лікування та щонайменше три місяці після цього (20). Скорочення часу на отримання результатів тестування знизило стурбованість доглядальників щодо ВІЛ-статусу дитини та дозволило сім'ям розпочати лікування раніше. Деякі вважали друковані результати портативного тестера більш надійними, ніж звичайні рукописні результати, вважаючи, що це зменшує шанс людської помилки; дехто не довіряв результатам ВІЛ-тесту, які були отримані занадто швидко. Доглядальники підтримували тестування немовлят за місцем лікування; однак для збільшення прийнятності та попиту необхідна додаткова співпраця з групами спільнот.

Крім того, було проведено онлайн-опитування 43 людей, які живуть з ВІЛ, щоб визначити їхні цінності та уподобання щодо використання тестування за місцем лікування для діагностики немовлят у порівнянні з лабораторним тестуванням⁸. Більшість людей, які живуть з ВІЛ (72%), вважали, що забір зразка, тест і надання результату протягом однієї години було б прийнятним. Половина (51%) респондентів вважали, що якнайшвидше дізнатися про ВІЛ-статус варто, а 41% побачили, що користь тестування та результатів день-в-день полягає в тому, що лікування може розпочатися негайно. Більшість (81%) вважали, що тестування, діагностика та початок лікування немовляти день-в-день є прийнятними. Більшість людей, які живуть з ВІЛ (74%), вважали, що медсестри зможуть протестувати немовлят на ВІЛ та надати результати тестів під час того самого візиту. Більшість респондентів (72%) були впевнені, що медичні працівники можуть це зробити.

Прийнятність та доцільність

Дослідження у восьми африканських країнах (Камерун, Кот-д'Івуар, Есватіні, Кенія, Лесото, Мозамбік, Руанда та Зімбабве), що включало структуровані співбесіди з медичними працівниками, які надають послуги з тестування немовлят, та напів-структуровані інтерв'ю з керівниками національних та регіональних лабораторій або керівниками програм ранньої діагностики немовлят – до та після проведення тестування немовлят за місцем лікування (21). Медичні працівники зазначили, що тестування немовлят за місцем лікування є простим у використанні (74% сказали, що провести тест було дуже просто) та були дуже задоволені швидким терміном опрацювання та можливістю раннього початку лікування немовлят, які живуть з ВІЛ (93%). Усі медичні працівники рекомендували країні розширювати тестування немовлят за місцем лікування, тоді як 87% хотіли б мати пристрій у своєму закладі охорони здоров'я. Керівники лабораторій також підтримали збільшення масштабів тестування, хоча вони були обережні щодо необхідності надійної інфраструктури для роботи платформ.

Крім того, було проведено онлайн-опитування 51 медичного працівника та 53 керівників програм, щоб визначити прийнятність та доцільність впровадження тестування немовлят за місцем лікування.

Опитування 51 медичного працівника

Більшість (88%) почувались комфортно під час проведення тестування, надання результату, консультування та початку лікування того ж дня. Більшість медичних працівників вважали це прийнятним (77%), а 65% віддали перевагу тестуванню немовлят за місцем лікування, якщо воно наявне. Більшість (88%) вважали, що матір прийме тестування немовлят день-в-день, а в деяких випадках і позитивний діагноз. Майже половина (45%) медичних працівників вважали, що впровадження тестування немовлят за місцем лікування збільшить навантаження в клініці, але в них достатньо людських ресурсів для забезпечення цього.

⁸ Опитування ВООЗ щодо цінностей і вподобань для потреб складання настанови. За додатковою інформацією звертатись до методології в Додатку 1 та web-додатках.

Опитування 53 керівників програм

Більшість опитаних країн (72%) вже мають регуляторні засади щодо тестування немовлят за місцем лікування; проте 85% зазначили, що більшість тестів для немовлят проводились із застосуванням стандартних лабораторних досліджень. Більшість (55%) вважали, що тестування немовлят за місцем лікування є кращим та здійсненним. Більше половини керівників програм (55%) не думали, що робоче навантаження збільшиться, якщо тестування немовлят за місцем лікування буде проведено або в лабораторії, або в клініці.

Діагностична точність

Був підготовлений систематичний огляд для надання узагальненої оцінки діагностичної точності технологій, які можуть бути використані за місцем лікування. Загальні показники ефективності перевищували 98% чутливості та 99% специфічності (22).

Доцільність

Декілька технологій представлені на ринку та доступні для використання за місцем лікування; дві вже мають пре-кваліфікацію ВООЗ (5). Багато таких пристроїв закуплено і використовуються для тестування на туберкульоз (Cepheid GeneXpert®) або діагностики немовлят (Abbott m-Pima™ та/або Cepheid GeneXpert®). В обох тестах використовується цільна кров і не потрібно додаткове обладнання чи досвід. Пристрій Abbott m-PIMA™ може проводити приблизно 6-8 тестів на день, а пристрій Cepheid GeneXpert® може виконувати приблизно 6-8 тестів на модуль на день. У рамках Програми Cepheid для 140 країн, що розвиваються та мають великий тягар захворювання, було поставлено понад 11 600 пристроїв, що містять 52 000 модулів. Близько 12 мільйонів картриджів GeneXpert® для тестування на туберкульоз закуплено у 2017 та 2018 роках; але наразі проводиться лише 1,2 тесту на модуль на день. Це залишає можливості для розширення тестування на туберкульоз та можливого тестування немовлят на ВІЛ. Діагностика немовлят повинна залишатися пріоритетом, коли технології є багатоцільовими або спільними.

Можливо, для кожного закладу охорони здоров'я не потрібно буде закуповувати обладнання для тестування за місцем лікування, щоб охопити більшість ВІЛ-контактних немовлят. У більшості країн з високим тягарем ВІЛ-інфекції більшість немовлят, які зазнали контакту з ВІЛ, надходили до невеликої частки доступних закладів охорони здоров'я. Згідно аналізу даних Малаві, Мозамбіку, Уганди та Замбії, 80% ВІЛ-інфікованих дітей відвідували 32%, 33%, 12% та 10% медичних закладів відповідно, вказуючи на те, що скромні закупівлі та цілеспрямоване розміщення обладнання для тестування за місцем лікування дозволить охопити багатьох немовлят, які зазнали контакту з ВІЛ⁹. Крім того, 10% закладів охорони здоров'я в кожній країні обслуговують відповідно 49%, 46%, 75% та 80% ВІЛ-контактних немовлят у цих чотирьох країнах.

Рівноправність

Принципи щодо етики та справедливості були розроблені для забезпечення ходу обговорення настанови (23). Деякі з виявлених висновків стосувались справедливого розподілу вигод і тягарів на рівні населення (соціальна справедливість), ставлення до людей як однаково важливих (рівноправність), а також того, що немовлята не повинні ставати диференційовано поставлені в неблагополучне становище щодо інших у рамках своєї спільноти, за умов відсутності чи нестачі надання супутніх або основних ресурсів охорони здоров'я. Якщо решті співтовариства не шкодить брак певного ресурсу завдяки запровадженню тестування за місцем лікування, тоді незрозуміло, що може стояти на заваді його запровадженню.

Обґрунтування рішення

Група розробки настанови сформулювала переконливу рекомендацію на перевагу аналізу нуклеїнових кислот за місцем лікування для діагностики ВІЛ серед немовлят та дітей молодше 18 місяців. Це базувалося на судженні про переконливі переваги втручання, включаючи, але не обмежуючись наступними:

⁹ Clinton Health Access Initiative. Діагностика немовлят за місцем лікування: аналіз доступності за даними чотирьох країн Африки на південь від Сахари. 2020.



- більш швидке тестування та надання результатів доглядальникам і клінічним фахівцям;
- збільшення утримання в каскаді від тестування до лікування;
- менше відвідувань закладів охорони здоров'я для отримання результатів та більш надійна своєчасність результатів та, можливо, більша ймовірність документування процедури тесту;
- поліпшена рівноправність із тестуванням дорослих на ВІЛ - тестування та отримання результату день-в-день;
- розширений доступ до АРТ та швидший початок лікування, що може зменшити смертність; і
- поліпшення якості послуг.

Жодної значної помітної шкоди не виявлено. Однак були відмічені деякі міркування щодо загальних вищих витрат на тестування (це не розглядалося як перешкода для впровадження), потреба більш широкої мережевої підтримки, необхідної медичним працівникам, та потреби в ширшій технічній підтримці та технічному обслуговуванні (обслуговування та ремонт, забезпечення якості та система постачання).

Виконавчі міркування

Група розробки настанови виділила декілька міркувань щодо впровадження.

По-перше, технології діагностики немовлят за місцем лікування повинні розглядатися та застосовуватися в рамках сучасного алгоритму діагностики немовлят у будь-який момент, коли необхідне дослідження нуклеїнових кислот (24) (Додаток 2).

По-друге, доступ до якісного діагностичного тестування слід постійно розширювати у сфері протидії ВІЛ та для інших потреб молекулярного тестування, в ідеалі - поєднуючи лабораторні технології та технології за місцем лікування в інтегрованій діагностичній мережі. Якщо тестування неможливо зробити на місці, необхідно знайти альтернативні варіанти, включаючи забезпечення швидкого лабораторного тестування. Оптимальне позиціонування технологій за місцем лікування слід розглядати в контексті загальної системи охорони здоров'я, включаючи інші програми та потреби протидії захворюванням. Це забезпечить ефективність і підтримку розширення та вдосконалення служб діагностики ВІЛ та інших захворювань (туберкульоз, вірусне навантаження ВІЛ тощо).

Врешті, слід ретельно врахувати забезпечення належних людських ресурсів, навчання (включаючи теми методики, тлумачення результатів, консультування та системи постачання), сервісне й технічне обслуговування і забезпечення якості. Слід застосовувати чіткі норми щодо обміну даними, комунікації та грамотності, щоб забезпечити формування попиту, розширення, довіри та використання, включаючи тісну співпрацю з групами спільнот. Максимізація клінічного впливу тестування за місцем лікування вимагає постійного посилення служб лікування та догляду немовлят, немовлят і дітей, залучення немовлят до лікування та догляду день-в-день, надійних закупівель відповідних препаратів для дітей та підтримуючого нагляду для медичних працівників, що здійснюють догляд за цими маленькими дітьми.

Прогалини у дослідженні

Незважаючи на наявність вагомих даних для розгляду цього питання, подальше дослідження впровадження підходів щодо забезпечення якості може бути розглянуто для розуміння сталого проведення тестування за місцем лікування для діагностики немовлят. Крім того, слід дослідити використання методики подвійного тестування за місцем лікування для немовлят, дітей та дорослих як для діагностики ВІЛ, так і для вірусного навантаження з метою впорядкування системи постачання та створення більш ефективних діагностичних систем.

Крім того, розробляються тест-системи, які можуть діяти без пристроїв і бути наближеними до традиційних швидких діагностичних тестів. Вони, ймовірно, підтримають подальшу децентралізацію та не потребуватимуть капітальних вкладень у заклади охорони здоров'я, особливо ті, що мають невеликі обсяги тестування. Дослідження діагностичної точності та клінічної ефективності цих тестів були б корисними.

3.2 Тест на вірусне навантаження за місцем лікування

Рекомендація

Дослідження вірусного навантаження за місцем лікування може застосовуватися для моніторингу АРТ лікування людей, які живуть з ВІЛ.
(умовна рекомендація; докази помірної достовірності)

Передумови

У 2016 році тестування на вірусне навантаження настійно рекомендувалося як кращий підхід для моніторингу лікування людей, які живуть з ВІЛ, з відповідною розробкою алгоритму моніторингу лікування для виявлення потенційних проблем прихильності чи резистентності до лікарських засобів - причому останнє вимагало переходу на схема лікування другого ряду (6). Після 2016 року спостерігається суттєве зростання досліджень на вірусне навантаження, у 2019 році в країнах з низьким та середнім рівнем доходу було проведено понад 20 мільйонів досліджень (25). Розширення лабораторних можливостей та мереж забору зразків сприяло розширенню доступу до діагностики загалом та особливо щодо вірусного навантаження на ВІЛ; але залишаються проблеми щодо неадекватної доступності, інфраструктурних перепон, нестачі людських ресурсів, тривалих термінів готовності результатів і їх клінічного використання.

Останніми роками на ринку з'явилося кілька нових технологій, які дозволяють набагато простіше, легше у використанні тестування за місцем лікування, у тому числі на вірусне навантаження. Ці технології вимагають отримання плазми зі зразка цільної крові, забраного з вени чи пункції пальців або п'яти, і надають результат протягом 1-2 годин. Дві з цих технологій пройшли пре-кваліфікацію ВООЗ і зараз включені до закупівель державами-членами (26).

Додавання тесту на вірусне навантаження за місцем лікування є прогресивним кроком на шляху вдосконалення використання вірусного навантаження в різних умовах, і його також можна розглянути для використання в певних групах, які потребують більш швидких результатів тестування, включаючи людей із прогресуючим захворюванням на ВІЛ, немовлят, дітей, підлітків, людей з підозрою терапевтичної невдачі та вагітних і жінок, які годують груддю.

Обґрунтування та доказові дані

Стислий виклад результатів аналізу

В систематичному огляді, що порівнює тестування вірусного навантаження за місцем лікування та лабораторне тестування, було виявлено 35 досліджень для включення - сім включали відповідні дані щодо клінічної ефективності: одне рандомізоване контрольоване дослідження (STREAM) та шість спостережних досліджень. Однак лише три дослідження (одне рандомізоване контрольоване дослідження та два спостережних) порівнювали тестування за місцем лікування безпосередньо зі стандартним алгоритмом (27-30). Загальна достовірність доказів у цьому огляді була оцінена як помірна (висока - для рандомізованого контрольованого дослідження та помірна - для спостережних досліджень). У спостережних дослідженнях існували деякі ризики потенційного упередження пов'язані з відсутністю даних та вибіркою.

Готовність результатів тесту

У дослідженні STREAM, при використанні тестування за місцем лікування, результати день-в-день були доступні для клінічних фахівців у 99% (середній час готовності результату: 0 днів); а для пацієнтів - у 99% (медіана: 0 днів) (28). Використовуючи стандартний алгоритм, результати день-в-день були доступні для клінічних фахівців у <25% (медіана: 2 дні); а для пацієнтів у <1%



(медіана: 28 днів). Спостережні дослідження також продемонстрували суттєво коротший час готовності результатів як для клінічних фахівців, так і для пацієнтів, у випадку використання тестування за місцем лікування, порівняно зі стандартним алгоритмом. Коефіцієнт ризику при порівнянні цих алгоритмів щодо готовності результатів для клінічних фахівців становив 11,7 (95% ДІ: 8,9-15,3) та для пацієнтів - 17,7 (95% ДІ: 13,0-24,12). У рандомізованому контрольованому дослідженні >99% пацієнтів отримали свої результати тестування за місцем лікування; однак лише 82% пацієнтів коли-небудь отримували свої результати за стандартним алгоритмом тестування, абсолютна різниця ризику становила 18% (95% ДІ: 14-22%). Загалом, докази мали достовірність від-помірної-до-високої.

Клінічні втручання за результатами підвищеного вірусного навантаження

У дослідженні STREAM, 100% людей із визначуваним вірусним навантаженням перейшли на АРТ другого ряду після тестування за місцем лікування (медіана 0 днів) проти 44% (медіана 76 днів) після тестування за стандартним алгоритмом [коефіцієнт небезпеки 10,9 (95% ДІ: 2,1-57,5)] (28). Розрахунковий час будь-якого клінічного втручання (або посилене консультування щодо прихильності, або перехід на схему другого ряду) також був коротшим після тестування за місцем лікування порівняно з тестуванням за стандартним алгоритмом під час спостережних досліджень. Загальна достовірність доказів була помірною.

Тривала вірусна супресія та утримання на лікуванні

Лише одне рандомізоване контрольоване дослідження включало результати тривалої вірусної супресії та/або утримання на терапії (28). З усіх, хто пройшов тестування за місцем лікування, 90% утримувались на терапії та досягли вірусної супресії (<200 копій/мл) після 12 місяців спостереження проти 76% з тих, хто отримав тестування за стандартним алгоритмом (різниця ризиків 14% [95% ДІ: 6-21%]). Загальна достовірність доказів була помірною.

Переведення пацієнтів зі стабільною вірусною супресією на диференційовану модель лікування

Тільки рандомізоване контрольоване дослідження включало результат переходу на диференційовану модель лікування для людей зі стабільною вірусною супресією (28). З числа людей у групі тестування за місцем лікування, 60% (проти 27% у групі стандартного тестування) перейшли на диференційований догляд через 18 місяців після початку АРТ, абсолютна різниця становить 33% (95% ДІ: 23-42%). Час від початку АРТ до переходу на диференційований догляд також був меншим після тестування за місцем лікування (медіана 168 днів), ніж тестування за алгоритмом стандартного догляду (медіана 261 день), коефіцієнт ризику 3,5 (95% ДІ: 2,5-4,8). Загальна достовірність доказів була високою.

Потенційні групи високого ризику: діти, підлітки, вагітні, жінки, які годують груддю та пацієнти з підозрою терапевтичної невдачі

Жодне дослідження не вивчало потребу та/або важливість забезпечення результатів тестування день-в-день за місцем лікування для груп високого ризику.

Обмеження

Для включення було доступне лише одне рандомізоване контрольоване дослідження та два спостережні дослідження, які порівнювали тестування за місцем лікування та стандартне тестування та включали ключові результати. Обидва дослідження проводились в Африці. П'ять додаткових рандомізованих клінічних досліджень тривають. Крім того, бракувало визначення потреби та важливості надавати пріоритет групам ризику.

Вартість та економічна ефективність

Три дослідження оцінювали економічну ефективність визначення вірусного навантаження за місцем лікування, порівняно з лабораторним тестуванням; два були проведені в Кенії та одне в Південній Африці (31-33). Загалом, тестування за місцем лікування у трьох дослідженнях виявилось економічно вигідним у порівнянні зі стандартним алгоритмом, навіть враховуючи місцевий контекст та різні підходи щодо впровадження. Ці дослідження не включали потенційну економію витрат пацієнтів, пов'язану з меншою кількістю відвідувань закладу.

Цінності та вподобання

Інтернет-опитування, проведене ВООЗ для збору даних з метою аналізу для розробки цієї настанови (дивись [Додаток 1](#)) серед 43 людей, які живуть з ВІЛ, щоб зрозуміти їхні цінності та вподобання щодо тестування на вірусне навантаження за місцем лікування порівняно з лабораторним тестуванням. Більшість (81%) людей, які живуть з ВІЛ, вважали, що прийнятним буде моніторинг їх лікування за допомогою тестування в день-в-день, та 63% віддали перевагу тестуванню на вірусне навантаження за місцем лікування, а не лабораторному тестуванню. Основною причиною (77%) для отримання тесту на вірусне навантаження за місцем лікування було негайно дізнатися, чи добре працює лікування, а зміна схеми лікування без потреби повертатися за результатом була другою причиною (21%).

Прийнятність та доцільність

Крім того, було проведено онлайн-опитування¹⁰ 51 медичного працівника та 43 керівників програм, щоб визначити, як вони оцінюють прийнятність та доцільність визначення вірусного навантаження за місцем лікування.

Опитування 51 медичного працівника

Більшість (91%) медичних працівників вважали, що тестування за місцем лікування буде прийнятним або дещо прийнятним. П'ятдесят три відсотки віддали перевагу тестуванню на вірусне навантаження за місцем лікування, а не лабораторному тестуванню; 73% вважали, що медсестри та інші медичні працівники зможуть провести визначення вірусного навантаження за місцем лікування. Більшість (63%) медичних працівників вважали, що робоче навантаження збільшиться із запровадженням тестування на вірусне навантаження за місцем лікування.

Опитування 43 керівників програм

Більшість опитаних керівників програм (58%) уже запровадили політику визначення вірусного навантаження за місцем лікування; однак 98% зазначили, що більшість тестів на вірусне навантаження проводили із застосуванням стандартних лабораторних досліджень. Вважалося, що визначення вірусного навантаження за місцем лікування є більш прийнятним (53%), ніж лабораторне (13% були нейтральними). Серед респондентів 26% віддали перевагу тестуванню на вірусне навантаження за місцем лікування, а 43% вважали, що найкращим буде наявність обох алгоритмів визначення вірусного навантаження. Керівники програм вважали, що робоче навантаження збільшиться, якщо дослідження вірусного навантаження за місцем лікування буде проводитись або в лабораторії (53%), або в клініці (62%). Більшість (68%) вважали, що медсестрам буде комфортно проводити тестування на вірусне навантаження за місцем лікування.

Діагностична точність

Нещодавно був опублікований систематичний огляд, що включає мета-аналіз даних окремих пацієнтів щодо Cepheid GeneXpert® - включає 14 наборів даних з 13 прийнятих досліджень (41). Сукупна чутливість становила 96,5% (95% ДІ: 95,1-97,5), а сукупна специфічність - 96,6% (95% ДІ: 92,9-98,4) щодо порогової величини терапевтичної невдачі 1000 копій/мл. Середня величина похибки становила 0,04 порядку одиниць копій/мл.

Дві публікації надали дані щодо точності пристрою Abbott m-PIMA™ (35,43). Дослідження з Кенії повідомило про чутливість 95,4% (95% ДІ: 89,7-98,5) та специфічність 96,0% (95% ДІ: 93,7-97,6) щодо порогової величини терапевтичної невдачі 1000 копій/мл (35). Середня величина похибки становила 0,16 порядку одиниць копій/мл. Друге дослідження з Бразилії мало чутливість 97,1% (95% ДІ: 94,2-98,8) та специфічність 76,9% (95% ДІ: 69,8-83,1) щодо порогової величини терапевтичної невдачі 1000 копій/мл (43).

¹⁰ Опитування ВООЗ щодо цінностей і вподобань для потреб складання настанови. ВООЗ 2020 рік. [[Web додаток](#)]



Доцільність

Наразі існують доступні технології для застосування за місцем лікування. Дві з них вже мають пре-кваліфікацію ВООЗ (26); багато таких пристроїв уже закуплено та використовуються для тестування на туберкульоз (Cepheid GeneXpert®) або вірусного навантаження (Abbott m-Pima™ та/або Cepheid GeneXpert®). Наявні в даний час технології вимагають відділення плазми від цільної крові, а отже – додаткового стороннього обладнання та досвіду. Пристрій Abbott m-PIMA™ може проводити приблизно 6-8 тестів на день, а пристрій Cepheid GeneXpert® може виконувати приблизно 6-8 тестів на модуль на день. У 140 країнах, що розвиваються та мають великий тягар захворювання (програма Cepheid (44)), було поставлено понад 11 694 пристрої, що містять 52 058 модулів. Близько 12 мільйонів картриджів GeneXpert® для туберкульозу закуповувались на рік у 2017 та 2018 роках; однак, один аналіз показує, що в даний час проводиться лише 1,2 тесту на модуль на день (44). Це пропонує доступні можливості для розширення тестування на туберкульоз та розгляду тестування на ВІЛ для немовлят та вірусне навантаження. Однак проведення досліджень вірусного навантаження за місцем лікування для всіх людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, може вимагати суттєво більших обсягів, ніж поточні можливості тестування у більшості закладів охорони здоров'я; тому слід розглянути можливість ретельного та помірного мапування та оптимізації мережі, а також встановлення пріоритетів для пацієнтів.

Рівноправність

Етичні міркування та принципи справедливості були узагальнені для врахування під час обговорень для потреб розробки настанови (23). З огляду на ймовірні переваги, пов'язані з тестуванням на вірусне навантаження за місцем лікування, слід докласти всіх зусиль, щоб зробити їх частиною звичайного алгоритму клінічної допомоги. Подібне відповідало б міркуванням щодо рівноправності та соціальної справедливості, які керуються подібними аргументами, що й у контексті тестування за місцем лікування для діагностики немовлят. Цілями соціальної справедливості є справедливий розподіл вигод і тягарів на рівні населення, включаючи ставлення до людей, як однаково важливих (що включає, зокрема, міркування рівноправності). Забезпечення тестування на вірусне навантаження за місцем лікування сприяло б формуванню ставлення до осіб, які живуть з ВІЛ, як однаково важливих із тими, хто не має ВІЛ, з метою підтримання доброго стану здоров'я. Більше того, доступ до медичної допомоги також повинен передбачати доступ до найкращих стандартів медичної допомоги.

З точки зору етики, важливе значення полягає в тому, що тестування на вірусне навантаження за місцем лікування може суперечити потребам використання існуючих ресурсів у сферах інших захворювань. Вирішення цієї дилеми, швидше за все, не буде однотайним серед біоетиків. Перший спосіб вирішення цього виклику полягатиме у зверненні до розуміння соціальної справедливості, яке часто вимагає розподілу обмежених ресурсів на основі найбільшої потреби. Або навпаки, можна стверджувати з позицій корисності (максимізації ресурсів), що дефіцитні ресурси, такі як GeneXpert®, повинні використовуватися для отримання найбільшої загальної вигоди в спільноті, незалежно від сфери захворювання.

Солідарність заохочувала б об'єднання світової спільноти для надання більших ресурсів, необхідних для проведення всіх належних тестів за місцем лікування, якщо саме це є найкращим для спільноти. Слід докласти зусиль для співпраці зі світовими організаціями щодо закупівлі необхідних технологій, перш ніж вступати в етичні компроміси між міркуваннями щодо соціальної справедливості та корисності.

Обґрунтування рішення

Група розробки настанови сформулювала умовну рекомендацію, яка надає перевагу тестуванню на вірусне навантаження за місцем лікування для моніторингу лікування людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ. Це базувалося на доказах середньої достовірності та судженнях про те, що користь від запровадження тестування на вірусне навантаження для моніторингу лікування перевищує шкоду. Таким чином, наступні переваги взято до уваги, але не обмежуючись ними:

- більш швидке тестування та надання результатів клінічним фахівцям та людям, які живуть з ВІЛ;
- менше відвідувань медичних закладів для людей, які живуть з ВІЛ, для отримання результатів та більша надійність щодо термінів отримання результатів і, можливо, більша ймовірність документування тесту;
- підвищена ймовірність клінічних втручань за результатами підвищеного вірусного навантаження;
- підвищена ймовірність тривалої вірусної супресії, утримання на лікуванні та переведення на диференційовану модель догляду за тими, хто має стійку вірусну супресію; та
- поліпшення якості догляду та послуг.

Великої помітної шкоди не було виявлено; однак деякі занепокоєння були відзначені щодо загалом вищих витрат на тестування. Крім того, було визнано, що наявні в даний час тести і ті, що пропонуються виробниками, мають обмежену пропускну здатність: залежно від добових обсягів, можливо, медичним закладам доведеться сортувати осіб на тих, хто повинен пройти тестування за місцем лікування, та тих, хто повинен бути направленими на тестування за стандартним алгоритмом.

Група розробки настанови надала умовну рекомендацію для всіх людей, які живуть з ВІЛ, з огляду на мінливість та невизначеність щодо потреб у ресурсах, а також доцільності та достатності запровадження такої рекомендації в різних умовах. Виконавчі міркування були розроблені, щоб допомогти країнам рухатися вперед, і вони викладені в наступному розділі.

Виконавчі міркування

Було виділено кілька міркувань щодо впровадження.

По-перше, технології дослідження вірусного навантаження за місцем лікування слід розглядати та застосовувати в рамках сучасного алгоритму моніторингу лікування ([Мал. 1](#)).

По-друге, доступ до високоякісного діагностичного тестування слід постійно розширювати у сфері ВІЛ та щодо інших потреб молекулярного тестування, в ідеалі - поєднуючи лабораторні технології та технології за місцем лікування в інтегрований лабораторній мережі. Додаткові закупівлі та оптимальне позиціонування технологій тестування за місцем лікування слід розглядати в контексті загальної системи охорони здоров'я, включаючи інші програми та потреби протидії захворюванням. Це забезпечить ефективність і підтримку розширення та вдосконалення служб діагностики ВІЛ та інших захворювань (туберкульоз, вірусне навантаження ВІЛ тощо). Крім того, посилення інтегрованих діагностичних систем може розглядатися для покращення сервісного та технічного обслуговування, транспортування зразків, навчання, забезпечення якості, наставництва та нагляду, систем даних тощо.

Однак, проведення тестування на вірусне навантаження за місцем лікування для всіх людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, може вимагати суттєво більшого масштабу, ніж можливості тестування у більшості закладів охорони здоров'я; тому слід врахувати можливість надійного та поміркованого мапування й оптимізації мережі, а також встановлення пріоритетів серед пацієнтів. З огляду на це, може бути необхідним цільовий тип тестування або методика медичного відбору - тріаж (дивись [Вставка 2](#)). Тестування вагітних і жінок, які годують груддю, за допомогою технологій за місцем лікування дозволить швидше приймати клінічні рішення для запобігання вертикальній передачі. Рівень резистентності до лікарських засобів, як правило, є вищим серед немовлят, дітей і підлітків, ніж серед дорослих, а тому швидкі результати тестування можуть перешкоджати селекції мутацій, резистентних до лікарських засобів, та зберігати на майбутнє варіанти лікування; водночас, запобігання селекції резистентних мутацій у решті груп ризику є також критично важливим.



Вставка 2. Пріоритети для тестування на вірусне навантаження за місцем догляду

Тестування на вірусне навантаження за місцем лікування повинно бути пріоритетним для наступних груп населення:

- вагітні та жінки, які годують груддю
- немовлята, діти та підлітки
- люди, які потребують повторного визначення вірусного навантаження після першого результату підвищеного вірусного навантаження
- люди з підозрою на терапевтичну невдачу
- люди, які звертаються за допомогою у стадії захворювання, жвуть із прогресуючим захворюванням ВІЛ або мають підтверджену опортуністичну інфекцію (ТБ, криптококову інфекцію тощо)
- перше планове дослідження вірусного навантаження у випадку людей, які повторно звертаються за допомогою

Врешті, пріоритет слід надати забезпеченню адекватних людських ресурсів, підготовці кадрів (включаючи аспекти методології, інтерпретації результатів, консультування та системи постачання), сервісному обслуговуванню та забезпеченню якості. Крім того, використання результатів є ключовим для оптимізації застосування тесту на вірусне навантаження. Слід застосовувати чіткі міркування щодо обміну інформацією, комунікації та грамотності для підтримки розширення, довіри та використання у тісній співпраці з групами спільнот. Посилення грамотності в лікуванні та важливість тестування на вірусне навантаження в рамках моніторингу лікування людей, які живуть з ВІЛ, матимуть важливе значення для забезпечення ведення випадків пацієнтів. Максимізація клінічної ефективності тестування за місцем лікування та зменшення затримок у переведенні схем лікування вимагає постійного посилення послуг з лікування та догляду всіх людей, які живуть з ВІЛ, включаючи втручання щодо прихильності та утримання.

Прогалини у дослідженнях

Було виявлено кілька прогалин у дослідженнях. Подальші дослідження могли б оцінити оптимізацію запровадження технологій за місцем лікування в різних сферах. Були б корисними додаткові клінічні дослідження щодо утримання на лікуванні, захворюваності та смертності за умов алгоритму тестування на вірусне навантаження за місцем лікування проти лабораторного тестування. Виконавчі дослідження могли б оцінити методи забезпечення якості для сталого проведення тестування вірусного навантаження за місцем лікування. Подальші дослідження могли б вивчити клінічну ефективність встановлення пріоритетів для тестування за місцем лікування, коли потрібно застосовувати медичне сортування серед людей, які живуть з ВІЛ; виконавчі дослідження могли б збагатити розуміння практичних міркувань щодо методів тріажу. Розуміння користі та шкоди використання напівкількісних методик визначення вірусного навантаження було б корисним. Буде корисним додаткове дослідження економічної ефективності, робочого часу персоналу, реакції пацієнтів та клінічного використання результатів як лабораторного тестування, так і тестування на вірусне навантаження за місцем лікування, а також шляхів їх вдосконалення. Нарешті, вивчення можливості проведення тестування з подвійною метою, яке може бути використано для немовлят, дітей та дорослих як для діагностики ВІЛ, так і для визначення вірусного навантаження, може впорядкувати систему забезпечення та створити більш ефективні діагностичні системи.

3.3 Алгоритм моніторингу лікування

Передумови

У 2016 році тестування на вірусне навантаження настійно рекомендувалося як кращий підхід для моніторингу лікування людей, які живуть з ВІЛ, з відповідною розробкою алгоритму моніторингу лікування для виявлення тих пацієнтів, кому потрібне переведення на схему лікування другого ряду, якщо є підозра на резистентність до лікарських засобів (6).

З моменту розробки алгоритму 2016 року, що враховує вірусне навантаження, програми АРТ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу зазнали змін, які суттєво змінили клінічний контекст АРТ. Два ключові програмні зрушення включають швидкий початок АРТ (часто в той самий день, коли діагностовано ВІЛ) та переведення пацієнтів зі схем АРТ першого ряду, що містять ННІЗТ, переважно ефавіренц (EFV) на DTG - інгібітор інтегрази, який наразі продемонстрував дуже високий рівень генетичного бар'єру до резистентності до лікарських засобів (20, 45). Крім того, набута до початку лікування резистентність до препаратів схем, що мають ННІЗТ за основу, зросла з роками (46).

Було розглянуто чотири ключові міркування на підтримку змін алгоритму:

- терміни проведення першого тесту на вірусне навантаження;
- терміни повторного тесту на вірусне навантаження у випадку підвищеного ВН;
- негайна (після одноразового тесту на вірусне навантаження) зміна схеми для тих, хто отримує терапію основі ННІЗТ; і
- поріг терапевтичної невдачі.

Обґрунтування та доказові дані

Терміни проведення першого дослідження вірусного навантаження

Більш раннє проведення тестування на вірусне навантаження розглядалося через занепокоєння щодо високого рівня набутої резистентності до ННІЗТ до початку лікування серед людей, яким призначали АРТ на основі ННІЗТ. Перший тест на вірусне навантаження, проведений через один-три місяці після початку АРТ, може забезпечити швидше виявлення поганої прихильності та/або потенційної резистентності до лікарських засобів, які можуть негативно вплинути на ефективність лікування, якщо порівнювати із запропонованим на сьогодні першим тестом на вірусне навантаження через шість місяців після призначення АРТ; однак, більш ранній перший тест на вірусне навантаження може призвести до непотрібного переходу на схеми другого ряду.

У зведеному аналізі (47) випадків невагітних дорослих, включаючи шість досліджень (48-53), після місячного застосування АРТ - 70% пацієнтів, які отримували схеми на основі DTG, досягли невизначуваного вірусного навантаження <50 копій/мл проти лише 20% на EFV. Через три місяці - 87% пацієнтів, які отримували схеми на основі DTG, і 63%, які отримували схеми на основі EFV, мали невизначуване вірусне навантаження. На шостий місяць застосування АРТ - між схемами лікування було мало відмінностей щодо загального пригнічення до <50 копій/мл. Щодо випадків дітей, дані рандомізованих і спостережних досліджень свідчать про те, що немовлята й діти можуть потребувати більше часу, ніж дорослі, щоб досягти невизначуваного вірусного навантаження. Наприклад, дослідження ARROW показало, що лише 40% та 57% дітей, які отримували схеми на основі LPV/r, досягли супресії до <400 копій/мл через один і три місяці після початку АРТ терапії на основі ННІЗТ проти 94% через півроку (54). У дослідженні IMPAACT P1060 - 81% дітей досягли супресії до <50 копій/мл протягом шести місяців, якщо вони почали АРТ на основі LPV/r, але лише 59% у випадку АРТ на основі NVP (55).

Раннє пригнічення вірусного навантаження було суттєво нижчим серед людей з вихідним ВН >100 000 копій/мл, при низьких показниках пригнічення станом на перший місяць навіть серед людей, які отримували схеми на основі DTG (47). Подібним чином, діти з ВН більше 100 000 копій/мл мали низький рівень пригнічення через один і три місяці після початку АРТ.



Раннє виявлення терапевтичної невдачі, спричиненої набутою резистентністю до початку лікування, було б корисним, особливо для осіб, які починають лікування на основі ННІЗТ. Однак важливо збалансувати це з можливим завищенням оцінки терапевтичної невдачі, якщо тестування на вірусне навантаження проводиться занадто рано і призводить до подальших непотрібних змін терапії. Алгоритм моніторингу лікування 2016 року передбачає проведення першого тесту на ВН через шість місяців після початку АРТ; однак досвід показав, що для багатьох людей, які живуть з ВІЛ, забір зразків, тестування та доставка результатів відбуваються після цього періоду. **Тому оновлений алгоритм моніторингу лікування заохочує до того, щоб перший результат вірусного навантаження був більш терміново доступним і проаналізованим не пізніше шести місяців після початку АРТ.**

Терміни повторного дослідження вірусного навантаження при його підвищенні

Сучасний алгоритм вірусного навантаження пропонує повторний тест на вірусне навантаження через 3-6 місяців після початкового підвищеного результату ВН (>1000 копій/мл). На підтримку перегляду цього питання були доступні обмежені дані; проте в літературі зазначаються деякі ключові міркування. По-перше, період від трьох до шести місяців, зазначений в алгоритмі 2016 року, вважався недостатньо чітким, тому своєчасність повторного тесту на ВН не була неспіввідносною. По-друге, всі відповідні дослідження відзначали суттєві затримки у проведенні повторного тестування (47). Багато факторів сприяли тривалому часу повторного тестування, включаючи затримку транспортування зразків, затримку лабораторного дослідження, проблеми повернення готових результатів з лабораторії, перепони у передачі результатів на рівні закладу і фактори пацієнтів, що заважали їм повернутися на консультацію та/чи повторне тестування.

Визначений і більш точний час для повторного тесту на вірусне навантаження може забезпечити кращу послідовність і дотримання та підкреслити важливість своєчасного повторного тестування на ВН. Крім того, повторне тестування на ВН раніше, ніж через шість місяців, може мінімізувати подальше накопичення резистентності до лікарських засобів, особливо для тих, хто отримує схеми на основі ННІЗТ, а також потенційну подальшу передачу. Однак тест на вірусне навантаження через місяць після підвищеного результату ВН може спричинити переоцінку невдачі лікування та непотрібне переключення схем лікування, коли людям може знадобитися більше часу для досягнення невизначуваного вірусного навантаження після втручання щодо прихильності. **Проведення другого тесту на вірусне навантаження раніше, через три місяці після підвищеного результату ВН, може забезпечити більш швидке клінічне реагування та запобігти можливій подальшій селекції резистентності до лікарських засобів і подальшої передачі вірусу, резистентного до лікарських засобів.**

Крім того, можливість використання тесту на вірусне навантаження за місцем лікування для повторного тесту на ВН вважається пріоритетною, щоб забезпечити більш швидкий обмін результатами тесту та клінічні втручання (дивись **під-розділ 3.2**).

Негайна (після одноразового тесту на ВН) зміна схеми для тих, хто отримує терапію на основі ННІЗТ

Цей пункт розглядався лише стосовно схем на основі ННІЗТ, а не DTG або інгібіторів протеази (ІП). Ключові результати дев'яти національних оглядів набутої резистентності до лікарських засобів серед дорослих, зафіксовані після єдиного підвищеного результату ВН, показали поширеність набутої резистентності до ННІЗТ від 50% в Есватіні до 97% в Уганді станом на 12 місяців після початку АРТ, а поширеність набутої резистентності до ННІЗТ через 48 місяців або пізніше після початку АРТ коливалася від 71% у Нікарагуа до 92% у Сенегалі (46). Однак довірчі інтервали для цих даних були широкими. Дві статті описували рівень резистентності до лікарських засобів серед дорослих, які живуть з ВІЛ, на схемах TDF + ламівудин або емтрицитабін (FTC) + EFV у кількох країнах з низьким та середнім рівнем доходу (56,57). У когортах з 1998 по 2015 рік, серед дорослих, які отримували схеми з TDF, ламівудином або емтрицитабіном і EFV або невірапіном, поширеність мутацій до ННІЗТ при терапевтичній невдачі становила від 42% у Східній Африці до 82% у Західній та Центральній Африці (56). У Південній Африці середній показник резистентності до

ННІЗТ становив 59% (57). Крім того, діти та підлітки, які отримують схеми з ННІЗТ, мають високий рівень резистентності до лікарських засобів (46).

Недавній систематичний огляд та мета-аналіз (58) показали, що 46% людей, які отримували АРТ першого ряду на основі ННІЗТ, досягли повторної супресії за результатами наступного тесту на ВН, вказуючи на те, що багато пацієнтів із підвищеним ВН можуть бути недостатньо прихильними до лікування. Частка повторної супресії була нижчою серед дітей (31%) та підлітків (40%), ніж серед дорослих (50%). Крім того, в кількох опитуваннях цінностей та вподобань як підлітки, так і дорослі, які живуть з ВІЛ, відзначають, що вони хотіли б більше часу для досягнення своєї мети щодо пригнічення вірусу (63).

Моделювання економічної ефективності передбачає, що перехід дорослих з АРТ на основі ННІЗТ на АРТ другого ряду після одноразового підвищеного результату ВН (>1000 копій/мл) може мати користь для здоров'я та зменшити передачу ВІЛ і смертність, особливо для тих, хто має резистентність до лікарських засобів (64,65). Це втручання є економічно вигідним, виходячи з порогового показника економічної ефективності у 500 доларів США за попереджений DALY (рік життя з поправкою на непрацездатність), навіть за умови того, що деякі люди, які живуть з ВІЛ, будуть без потреби переведені на терапію другого ряду.

У підсумку, наявні дані свідчать про те, що значна частка людей (40-97%) людей у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, які приймають схеми АРТ на основі ННІЗТ та отримують один підвищений результат ВН, мають резистентність до лікарських засобів і їм було б корисно негайно перейти на АРТ другого ряду. Далі, незважаючи на рекомендації ВООЗ, залишається низьким рівень завершення каскаду вірусного навантаження (консультування щодо прихильності та повторний тест ВН) для осіб із підвищеним першим результатом - наявні дані свідчать, що менше 25% отримують повторний тест на вірусне навантаження (40, 66). Швидший перехід для тих, хто отримує схеми на основі ННІЗТ, призведе до меншого ризику подальшої селекції резистентності до лікарських засобів та меншого ризику подальшої передачі, особливо у випадку вагітних і жінок, які годують груддю. Однак, у деяких країнах, 30-40% людей на схемах із основою ННІЗТ і з підвищеним вірусним навантаженням не мають резистентності до лікарських засобів, а отже - без потреби будуть переведені на АРТ другого ряду.

Алгоритм негайного переведення може пришвидшити виявлення терапевтичної невдачі, однак для забезпечення більш швидкого переходу на АРТ другого ряду необхідна буде клінічна підтримка. Акцитування уваги на прихильності до лікування та посилення консультування щодо прихильності при призначенні АРТ та протягом усього лікування є надзвичайно важливими загалом та особливо після отримання підвищених результатів ВН. Група розробки настанови визначила, що деякі люди, які живуть з ВІЛ та отримують схеми на основі ННІЗТ, не матимуть резистентності до лікарських засобів і можуть бути без потреби переведені на АРТ другого ряду, однак переваги переходу після єдиного підвищеного ВН у випадку тих, хто отримує схеми на основі ННІЗТ, призведуть до суттєвих переваг для особистого та громадського здоров'я. Тому переведення з поточної схеми терапії слід розглядати для людей, які живуть з ВІЛ та отримують схему на основі ННІЗТ, після одноразового підвищення рівня вірусного навантаження, якщо їх прихильність до лікування є ймовірною. У випадку тих, хто не прихильний, підвищений результат вірусного навантаження, швидше за все, буде спричинений поганою прихильністю. Негайну зміну схеми терапії після одноразового підвищеного результату ВН не слід розглядати для тих, хто отримує схеми на основі DTG або ІП, оскільки ймовірність резистентності до цих лікарських засобів є мінімальною, згідно сучасних даних.

Поріг терапевтичної невдачі

В результаті огляду було визначено 31 дослідження, яке вивчало вірусемію низького рівня серед дорослих на АРТ, з яких 16 досліджували вірусологічну невдачу та/або прогресування захворювання, вісім оцінювали резистентність до лікарських засобів та сім оцінювали передачу ВІЛ (67). Дослідження повідомляли про поширеність вірусемії низького рівня від 2,7% до 26,0% за різними визначеннями. Зазвичай, вірусемію низького рівня вважався один або кілька результатів ВН для



однієї людини в межах від 50 до 1000 копій/мл, при цьому дослідження включали кілька діапазонних значень ВН в межах менше 1000 копій/мл. Дослідження вивчали взаємозв'язок між вірусемією низького рівня та майбутньою вірусологічною невдачею, яку визначали як вірусне навантаження >500 копій/мл або >1000 копій/мл після періоду вірусемії низького рівня. Значення ВН нижче 1000 копій/мл, як правило, прогнозувало майбутню вірусологічну невдачу. ВН в діапазоні від 50 до 200 копій/мл мало тенденцію до прогнозування майбутньої вірусологічної невдачі. ВН в діапазоні від 200 до 500 копій/мл суттєво прогнозувало майбутню вірусологічну невдачу зі скоригованими коефіцієнтом небезпеки вище 1.

Вісім когортних досліджень вивчали розвиток мутацій, пов'язаних з резистентністю ВІЛ до лікарських засобів, під час епізодів вірусемії низького рівня. Усі дослідження включали осіб, які в анамнезі мали прийом схеми АРВ на основі ННІЗТ та/або ІП, а три дослідження також включали осіб, які отримували інгібітор інтегрази ралтегравір. У всіх восьми дослідженнях виявлене ВН менше 1000 копій/мл було пов'язане з розвитком нових мутацій резистентності до лікарських засобів при порівнянні початкового генотипу лікарської резистентності на вихідному рівні під час вірусної супресії та під час або після епізоду вірусемії низького рівня (67).

Жодні дослідження не вивчали результати для людей, які отримують DTG, і клінічна значущість явища вірусемії низького рівня у випадку людей, які отримують схеми на основі DTG або ІП, є незрозумілою.

Передача ВІЛ

Огляд включив сім досліджень з питань передачі ВІЛ під час задокументованих епізодів вірусемії низького рівня, включаючи п'ять когортних досліджень та два рандомізованих контрольованих дослідження (67). Три дослідження не показали жодних доказів передачі ВІЛ серед дорослих пар, коли ВІЛ-позитивний партнер мав вірусне навантаження менше 200 копій/мл, а в іншому дослідженні не було виявлено випадків передачі, коли вірусне навантаження було менше 1500 копій/мл. Вірусемія низького рівня (<1000 копій/мл) не була пов'язана із передачею статевим шляхом.

Поетапний аналіз, проведений для оновлення математичної моделі Spectrum (68), підсумував ризик вертикальної передачі відповідно до вірусного навантаження матері. Підгрупа досліджень, що порівнювала передачу з ВН нижче і вище 1000 копій/мл, показала загалом рівень передачі 0,22% проти 5,8% відповідно (0,22% проти 5,8% для штучного вигодовування та 0,38 проти 5,3% для грудного вигодовування). Підгрупа досліджень, що порівнювала ВН нижче і вище 400 копій/мл, показала загальний рівень передачі 0,41% проти 3,3% відповідно (0,36% проти 3,5% для штучного вигодовування та 1,8% проти 7,3% для грудного вигодовування). Хоча час передачі важко визначити, випадки передачі від матері до дитини спостерігалися, хоча і в малій пропорції, навіть при низькому рівні вірусу.

Не було виявлено жодних досліджень, які б оцінювали передачу ВІЛ шляхом спільного використання обладнання для споживання ін'єкційних наркотиків, коли вірусне навантаження людини перевищує поточний поріг 1000 копій/мл.

Виконавчі міркування

У багатьох випадках, для розширення доступу до тестування на вірусне навантаження слід залучати методи дослідження сухої краплі крові, тестування за місцем лікування або використання інших альтернативних типів зразків або технологій. Точність діагностики, чутливість та специфічність методів дослідження сухої краплі крові та тесту на ВН за місцем лікування для виявлення терапевтичної невдачі при теоретично нижчих порогових значеннях були змінними (Таблиця 1) (41,69). Кілька методик могли застосовуватись для найнижчих порогових значень; проте інші мали суттєво гірші показники. Більшість технологій не змогли досягти чутливості та/або специфічності вище 90% при зіставленні невизначуване/визначуване значення. Деякі мають широкі довірчі інтервали, і для кращого розуміння потенційної ефективності необхідні додаткові дослідження.

Експерти відзначили важливість розрізнення між вірусною супресією або невизначуваним ВН та терапевтичною невдачею, що потребує заміни терапії. Крім того, слід визнати суттєві зусилля різних країн щодо переходу на схеми на основі DTG. Група розробки настанови визначила, що поріг терапевтичної невдачі повинен залишатися на рівні 1000 копій/мл. Проте вірусна супресія та невизначуваність визначаються як вірусне навантаження, що дорівнює або менше 50 копій/мл.

Таблиця 1. Діагностична точність альтернативних способів забору зразків (суха крапля крові) або тестування за місцем лікування в умовах теоретично нижчого порогу терапевтичної невдачі

Чутливість	Abbott 1-spot ^a	Abbott 2-spot ^a	Bio-centric	Bio-Merieux ^b	Hologic ^c	Roche FVE ^d	Roche SPEX ^d	Siemens	Cepheid
1000	88 (50-98)	93 (84-97)	95 (71-99)	83 (78-87)	85 (44-98)	95 (85-98)	98 (96-99)	91 (69-98)	96 (95-97)
800	92 (5-100)	93 (83-97)	99 (44-100)	85 (80-89)	93 (31-100)	95 (87-98)	99 (96-100)	91 (75-97)	97 (96-98)
600	93 (0-100)	93 (84-97)	99 (60-100)	89 (84-92)	95 (28-100)	94 (84-98)	99 (96-100)	93 (84-97)	97 (96-98)
500	93 (0-100)	93 (84-97)	98 (67-100)	89 (85-92)	95 (29-100)	93 (82-98)	99 (96-100)	97 (66-100)	97 (96-98)
400	94 (0-100)	92 (84-97)	98 (60-100)	90 (86-93)	95 (28-100)	92 (81-97)	99 (95-100)	97 (63-100)	96 (95-97)
200	97 (0-100)	91 (83-95)	98 (65-100)	89 (84-93)	95 (22-100)	89 (76-96)	99 (95-100)	98 (72-100)	95 (93-97)
Detectable	93 (63-99)	93 (76-98)	98 (60-100)	88 (75-95)	75 (52-90)	97 (58-100)	99 (95-100)	90 (84-94)	93 (88-96)

Специфічність	Abbott 1-spot ^a	Abbott 2-spot ^a	Bio-centric	Bio-Merieux ^b	Hologic ^c	Roche FVE ^d	Roche SPEX ^d	Siemens	Cepheid
1000	99 (68-100)	91 (82-96)	55 (35-74)	95 (89-98)	73 (31-94)	94 (72-99)	48 (23-75)	88 (75-94)	97 (93-98)
800	99 (24-100)	92 (83-96)	38 (11-76)	96 (91-98)	72 (42-90)	93 (65-99)	38 (13-70)	87 (68-95)	97 (93-99)
600	99 (12-100)	93 (81-97)	28 (6-71)	95 (91-97)	89 (50-99)	93 (68-99)	33 (12-65)	79 (61-90)	96 (92-98)
500	99 (9-100)	93 (82-98)	24 (4-68)	95 (91-98)	89 (50-98)	92 (68-98)	30 (10-62)	66 (31-89)	95 (90-98)
400	99 (8-100)	93 (80-98)	11 (1-73)	96 (91-98)	88 (48-98)	92 (68-98)	28 (9-60)	65 (25-91)	96 (93-98)
200	99 (5-100)	97 (92-99)	15 (1-70)	93 (89-95)	81 (72-89)	92 (71-98)	25 (8-58)	65 (26-90)	98 (95-99)
Detectable	93 (66-99)	79 (8-99)	19 (5-51)	93 (90-96)	87 (67-96)	58 (6-97)	4 (0-54)	69 (41-88)	81 (65-90)

a. Abbott RealTime HIV-1

b. bioMerieux NucliSENS EasyQ HIV-1 v2.0

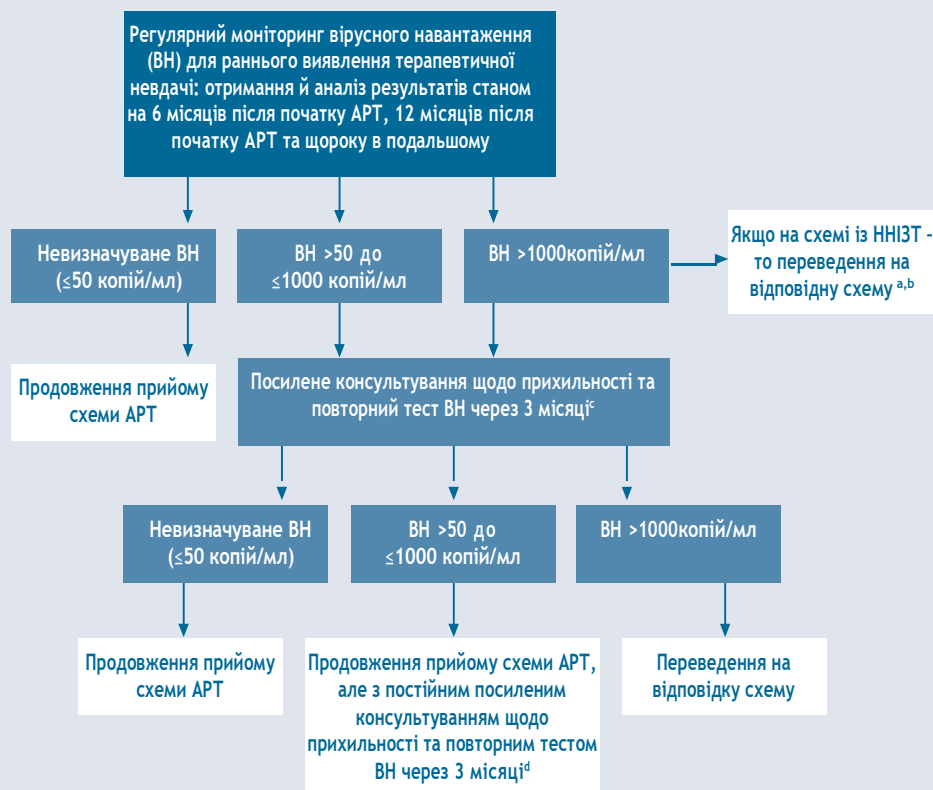
c. Hologic Aptima HIV-1 Quant Dx Assay

d. Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0

Клітинки заретушовані сірим кольором відображають чутливість або специфічність <85%.

Джерела: Sacks et al. (42), Vojnov et al. (69) and Vojnov et al. (70).

Мал. 1. Алгоритм моніторингу лікування



Консультації щодо прихильності повинні проводитись під час усіх відвідувань, щоб забезпечити збереження вірусної супресії або пріоритетну увагу щодо цього протягом усього періоду лікування

- зміна схеми після одноразового підвищення вірусного навантаження розглядається у випадку, якщо ймовірний досвід попереднього лікування.
- Другий тест на вірусне навантаження варто розглянути перед переведенням на іншу схему, якщо недоступні схеми з DTG, а результати тесту на вірусне навантаження можуть бути отримані та враховані швидко.
- Провести тестування день-в-день за місцем лікування для повторного тесту на вірусне навантаження, якщо це можливо, щоб пришвидшити отримання результатів. Якщо подібне неможливо, то зразки для дослідження вірусного навантаження та результати повторного тесту на вірусне навантаження повинні бути пріоритетними в процесі лабораторного провадження (включаючи забір зразків, тестування та повернення результатів). Дивись [підрозділ 3.2](#).
- Розглянути можливість переведення на відповідну схему терапії для тих, хто отримує схеми з ННІЗТ, на підставі клінічних міркувань та відсутності проблем із прихильністю.

Наголошення важливості та посилення консультування щодо прихильності при призначенні АРТ та протягом усього лікування є надзвичайно важливими, зокрема та особливо після підвищених результатів дослідження вірусного навантаження. Результати ВН можуть слугувати мотивацією заради прихильності та досягнення вірусної супресії. Слід розглянути можливість забезпечення належної підготовки з питань АРТ для клінічних фахівців, надавачів медичних та немедичних послуг і консультантів рівний-рівному, включаючи аспекти переходу до оптимальних схем, терапевтичної невдачі, переходу а іншу схему терапії та підтримку прихильності.

Для деяких груп населення отримання більш швидких результатів за допомогою тестування день-в-день може бути особливо корисним (дивись [Вставка 2](#)). Тестування вагітних і жінок, які годують груддю, за допомогою технологій за місцем лікування дозволить швидше приймати клінічні рішення для запобігання передачі. Рівень резистентності до лікарських засобів, як правило, вищий серед немовлят, дітей та підлітків, ніж серед дорослих, тому швидкі результати можуть перешкоджати селекції мутацій резистентності до лікарських засобів та зберігати майбутні варіанти схем лікування, одночасно запобігаючи селекції резистентності до лікарських засобів у решти груп ризику.

Вставка 3 наводить конкретні практичні міркування щодо моніторингу лікування вагітних і жінок, які годують груддю.

Порогове значення терапевтичної невдачі не слід вважати синонімом невизначуваності чи вірусної супресії. Всім людям, які живуть з ВІЛ, слід надавати консультації щодо прихильності, аби досягнути вірусної супресії (ВН не визначається); однак терапевтичну невдачу слід розглядати у випадку пацієнтів із повторним результатом вірусного навантаження >1000 копій/мл через три місяці після першого результату вірусного навантаження >1000 копій/мл. Для тих, хто має вірусемію низького рівня (50-1000 копій/мл), слід забезпечити посилене консультування щодо прихильності та додаткове тестування на вірусне навантаження для забезпечення вірусної супресії.

Прогалини у дослідженнях

Декілька міркувань щодо досліджень були б корисними. Це включає розгляд питань, як вірусемія низького рівня пов'язана з розвитком мутацій резистентності до DTG та інших оптимізованих АРВ-препаратів, і чи є вірусемія низького рівня клінічно важливою у випадку людей, які живуть з ВІЛ та отримують схеми на основі DTG. Враховуючи дуже низький рівень резистентності до лікарських засобів, роль тестування на резистентність незрозуміла в алгоритмі ведення терапевтичної невдачі людей, які живуть з ВІЛ та отримують лікування на основі DTG, щоб мінімізувати непотрібне переведення з цієї схеми лікування. Додаткові дані для дітей та підлітків допоможуть моніторингу оптимізованого лікування серед тих груп населення, для яких резистентність до лікарських засобів є критично важливим питанням. Нарешті, існує обмежена кількість даних для визначення ідеального алгоритму моніторингу АРТ лікування вагітних і жінок, які годують груддю.



Вставка 3. Практичні міркування щодо моніторингу лікування вагітних і жінок, які годують груддю

- По можливості, використовуйте тестування день-в-день для визначення вірусного навантаження вагітних і жінок, які годують груддю, щоб пришвидшити отримання результатів та прийняття клінічних рішень. Якщо це неможливо, зразки та результати дослідження вірусного навантаження вагітних і жінок, які годують груддю, повинні бути пріоритетними в процесі лабораторного провадження (включаючи забір зразків, тестування та повернення результатів).
- Консультації щодо прихильності повинні надаватися під час усього дородового догляду та післяродових візитів, щоб забезпечити вірусну супресію протягом усієї вагітності та годування груддю.
- Для всіх вагітних жінок, незалежно від термінів початку АРТ: проводити тестування на вірусне навантаження на 34-36 тижні вагітності (або найпізніше - при пологах), щоб визначити жінок, яким може загрожувати терапевтична невдача та/або народження немовлят із вищим ризиком перинатальної передачі.

Заходи: якщо ВН >1000 копій/мл - дотримуватись алгоритму моніторингу лікування^a та проводити посилену постнатальну профілактику^b для немовлят. За можливості, провести тестування за методикою дослідження нуклеїнових кислот при народженні.^b

Додатково:

- а) Для вагітних жінок, які приймали АРТ до вагітності: провести тест на ВН під час першого візиту дородовою обстеження (або при першому зверненні) для виявлення жінок із підвищеним ризиком внутрішньоутробної передачі.
Заходи: якщо ВН >1000 копій/мл - дотримуватись алгоритму моніторингу лікування^a та провести тестування за методикою дослідження нуклеїнових кислот при народженні^b, за можливості.
 - б) Для вагітних жінок, які почали прийом АРТ під час вагітності: провести тест на ВН до 3 місяців, щоб пересвідчитись у швидкій вірусній супресії.^c
Заходи: якщо ВН >1000 копій/мл - дотримуватись алгоритму моніторингу лікування.^a Незалежно від материнського вірусного навантаження, немовлят, матері котрих починали АРТ у будь-який час впродовж вагітності, можна тестувати при народженні,^b за можливості.
- Для всіх жінок, які годують груддю, незалежно від термінів початку АРТ: проводити тест на ВН через три місяці після пологів і кожні шість місяців після цього, щоб виявити епізоди вірусемії протягом постнатального періоду.
Заходи: якщо ВН >1000 копій/мл - дотримуватись алгоритму моніторингу лікування,^a негайно провести тест на ВІЛ для немовлят^d та розглянути можливість відновлення посиленої постнатальної профілактики для немовлят.^{b,e}

a. Дивись [Мал 1](#).

b. Дивись Оновлену програму діагностики ВІЛ та використання АРВ у випадку ВІЛ-контактних немовлят (24).

c. Якщо тест на ВН передбачається проводити в безпосередній близькості від планового тесту на 34-36 тижні вагітності (дивись вище), то перший тест на ВН можна відкласти до 34-36 тижнів гестації.

d. Провести тестування день-в-день, використовуючи за можливості діагностику немовлят за місцем лікування, щоб пришвидшити отримання результатів. Дивись [під-розділ 3.1](#).

e. Розглянути можливість відновлення та продовження посиленої постнатальної профілактики до отримання результатів або негативного результату тестування день-в-день. Призначити АРТ, якщо у немовляти діагностовано ВІЛ (дивись Оновлену програму діагностики ВІЛ та використання АРВ у випадку ВІЛ-контактних немовлят (24)).

Посилання

1. AIDSInfo [online database]. Geneva: UNAIDS; 2020 (<http://aidsinfo.unaids.org>, accessed 4 February 2021).
2. Bourne DE, Thompson M, Brody LL, Cotton M, Draper B, Laubscher R et al. Emergence of a peak in early infant mortality due to HIV/AIDS in South Africa. *AIDS*. 2009;23:101–6.
3. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359:2233–44.
4. Markby J, Boeke C, Sacks J, Wang M, Peter T, Vojnov L. HIV early infant diagnosis testing programs in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. In preparation.
5. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/public_report/en, accessed 4 February 2021).
6. 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 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 4 February 2021).
7. Luo R, Boeras D, Vojnov L. Systematic review on the clinical impact of point-of-care early infant diagnosis for HIV. In preparation. [Abstract available in [Web Annex C.1](#)].
8. Bianchi F, Cohn J, Sacks E, Bailey R, Lemaire JF, Machekano R et al. Evaluation of a routine point-of-care intervention for early infant diagnosis of HIV: an observational study in eight African countries. *Lancet HIV*. 2019;6:e373–81.
9. Boeke C, Wang M, Abate Z. Point-of-care testing can achieve same-day diagnosis for infants and rapid ART initiation: results from government programs across six African countries. Unpublished.
10. Jani IV, Meggi B, Loquiha O, Tobaiwa O, Mudenyanga C, Zitha A et al. Effect of point-of-care early infant diagnosis on antiretroviral therapy initiation and retention of patients. *AIDS*. 2018;32:1453–63.
11. Chibwesha CJ, Mollan KR, Ford CE, Shibemba A, Saha PT, Lusaka M et al. A randomised trial of point-of-care early infant HIV diagnosis. (<https://ssrn.com/abstract=3646123>, accessed 4 February 2021).
12. Mwenda R, Fong Y, Magombo T, Saka E, Midiani D, Mwase C, Kandulu J et al. Significant patient impact observed upon implementation of point-of-care early infant diagnosis technologies in an observational study in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2018;67:701–7.
13. Spooner E, Govender K, Reddy T, Ramjee G, Mbadi N, Singh S et al. Point-of-care HIV testing best practice for early infant diagnosis: an implementation study. *BMC Public Health*. 2019;19:1–14.
14. Technau K-G, Kuhn L, Coovadia A, Murnane PM, Sherman G. Xpert HIV-1 point-of-care test for neonatal diagnosis of HIV in the birth testing programme of a maternity hospital: a field evaluation study. *Lancet HIV*. 2017;4:e442–8.
15. Le Roux S, Myer L, Vojnov L. Cost-effectiveness of point-of-care nucleic acid testing for early infant diagnosis of HIV compared to centralized, laboratory-based testing: a systematic review of mathematical modelling studies. In preparation. [Abstract available in [Web Annex C.1](#)].



16. Salvatore PP, de Broucker G, Vojnov L, Moss WJ, Dowdy DW, Sutcliffe CG. Modeling the cost-effectiveness of point-of-care platforms for infant diagnosis of HIV in sub-Saharan African countries. *AIDS*. 2021 Feb 2;35(2):287-97.
17. De Broucker G, Salvatore PP, Mutembo S, et al. The cost-effectiveness of scaling-up rapid point-of-care testing for early infant diagnosis of HIV in southern Zambia. Unpublished.
18. Frank SC, Cohn J, Dunning L, Sacks E, Walensky RP, Mukherjee S et al. Clinical effect and cost-effectiveness of incorporation of point-of-care assays into early infant HIV diagnosis programmes in Zimbabwe: a modelling study. *Lancet HIV*. 2019;6:e182–90.
19. McCann NC, Cohn J, Flanagan C, Sacks E, Mukherjee S, Walensky RP et al. Strengthening existing laboratory-based systems vs. investing in point-of-care assays for early infant diagnosis of HIV: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84(Suppl. 1):S12–21.
20. Katirayi L, Ochuka B, Mafaune H, Chadambuka A, Baffour T, Sacks E. “We need it the same day”: a qualitative study of caregivers and community members’ perspectives toward the use of point-of-care early infant diagnosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84:S49–55.
21. Bianchi F, Clemens S, Arif Z, Sacks E, Cohn J. Acceptability of routine point-of-care early infant diagnosis in eight African countries: findings from a qualitative assessment of clinical and laboratory personnel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84:S41–8.
22. Ochodo EA, Guleid F, Mallett S, Deeks JJ. Point-of-care tests detecting HIV nucleic acids for diagnosis of HIV infection in infants and children aged 18 months or less. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(1):CD013207.
23. Silva DS. Ethical and equity considerations regarding the potential future implementation of HIV/AIDS novel diagnostics. [See [Web Annex C.2](#)].
24. HIV diagnosis and ARV use in HIV-exposed infants: a programmatic update. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis-arv-infants/en>, accessed 4 February 2021).
25. HIV market report. Boston: Clinton Health Access Initiative; 2020 (Issue 11). (<https://www.clintonhealthaccess.org/the-state-of-the-hiv-market-in-low-and-middle-income-countries-3/>, Accessed 1 March 2021).
26. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/public_report/en, accessed 4 February 2021).
27. Le Roux S, Myer L, Vojnov L. Clinical and operational impact of point-of-care compared to laboratory-based nucleic acid testing for routine HIV viral load monitoring: a systematic review and meta-analysis. In preparation. [Abstract available in [Web Annex C.1](#)].
28. Drain PK, Dorward J, Violette LR, Quame-Amaglo J, Thomas KK, Samsunder N et al. Point-of-care HIV viral load testing combined with task shifting to improve treatment outcomes (stream): findings from an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2020;7:e229–37.
29. Boeke CE, Joseph J, Atem C, Banda C, Coulibaly KD, Doi N, Gunda A, Kandulu J, Kiernan B, Kingwara L, Maokola W. Evaluation of near point-of-care viral load implementation in public health facilities across seven countries in sub-Saharan Africa. *Journal of the International AIDS Society*. 2021 Jan;24(1):e25663.

30. Ndlovu Z, Fajardo E, Mbofana E, Maparo T, Garone D, Metcalf C et al. Multidisease testing for HIV and TB using the GeneXpert platform: a feasibility study in rural Zimbabwe. *PLoS One*. 2018;13:e0193577.
31. Mangone E, Cintron C, Haider R, Johns B, Avila C, Vartanova Y. Cost-effectiveness analysis of nationally scaled point-of-care diagnostic platforms compared to central laboratory models for routine viral load monitoring of HIV-positive Kenyans on antiretroviral therapy. 22nd International AIDS Society Conference, Amsterdam, Netherlands, 23-27 July 2018.
32. de Necker M, de Beer JC, Stander MP, Connell CD, Mwai D. Economic and public health impact of decentralized HIV viral load testing: a modelling study in Kenya. *PLoS One*. 2019;14:e0212972.
33. Girdwood S, Crompton T, Sharma M, Dorward J, Garrett N, Drain PK et al. Cost-effectiveness of adoption strategies for point-of-care HIV viral load monitoring in South Africa. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100607.
34. Bwana P, Ageng'o J, Danda J, Mbugua J, Handa A, Mwau M. Performance and usability of mPIMA™ HIV 1/2 viral load test in point of care settings in Kenya. *J Clin Virol*. 2019;121:104202.
35. Bwana P, Ageng'o J, Mwau M. Performance and usability of Cepheid GeneXpert HIV-1 qualitative and quantitative assay in Kenya. *PLoS One*. 2019;14:e0213865.
36. Habiya Mbere V, Ford N, Low-Beer D, Nkengasong J, Sands A, Pérez González M et al. Availability and use of HIV monitoring and early infant diagnosis technologies in WHO Member States in 2011–2013: analysis of annual surveys at the facility level. *PLoS Med*. 2016;13:e1002088.
37. Kufa T, Mazanderani AH, Sherman GG, Mukendi A, Murray T, Moyo F et al. Point-of-care HIV maternal viral load and early infant diagnosis testing around time of delivery at tertiary obstetric units in South Africa: a prospective study of coverage, results return and turn-around times. *J Int AIDS Soc*. 2020;23:e25487.
38. Mashamba-Thompson T, Sartorius B, Drain P. Operational assessment of point-of-care diagnostics in rural primary healthcare clinics of KwaZulu-Natal, South Africa: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:380.
39. Nicholas S, Poulet E, Wolters L, Wapling J, Rakesh A, Amoros I et al. Point-of-care viral load monitoring: outcomes from a decentralized HIV programme in Malawi. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25387.
40. Villa G, Abdullahi A, Owusu D, Smith C, Azumah M, Sayeed L et al. Determining virological suppression and resuppression by point-of-care viral load testing in a HIV care setting in sub-Saharan Africa. *EClinicalMedicine*. 2020;18:100231.
41. Making viral load routine: successes and failures in the implementation of routine HIV viral load monitoring Geneva: Médecins Sans Frontières; 2016.
42. Sacks JA, Fong Y, Gonzalez MP, Andreotti M, Baliga S, Garrett N et al. Performance of Cepheid Xpert HIV-1 viral load plasma assay to accurately detect treatment failure. *AIDS*. 2019;33:1881–9.
43. Mariani D, de Azevedo M, Vasconcellos I, Ribeiro L, Alves C, Ferreira Jr OC et al. The performance of a new point-of-care HIV virus load technology to identify patients failing antiretroviral treatment. *J Clin Virol*. 2020;122:104212.



44. Cepheid's HBDC (High Burden Developing Country program). Sunnyvale (CA) Cepheid Subsidiary, Danaher Corporation; 2011 (<https://www.cepheidlegacy.com/uk/cepheid-solutions/hbdc-program#:~:text=Cepheid%20is%20an%20active%20participant,Melinda%20Gates%20Foundation%20and%20others>, accessed 4 February 2021).
45. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/>, accessed 4 February 2021).
46. HIV drug resistance report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2019/en>, accessed 4 February 2021).
47. Broyles LN, Boeras D, Luo R, Vojnov L. The viral load monitoring algorithm in people living with HIV on antiretroviral therapy: review of the literature to inform the WHO HIV guidelines. Unpublished. [Abstract available in [Web Annex C.1](#)].
48. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393:143–55.
49. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381:803–15.
50. The NAMSAL ANRS 12313 Study Group. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381:816–26.
51. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390:2073–82.
52. Rossetti B, Baldin G, Sterrantino G, Rusconi S, De Vito A, Giacometti A et al. Efficacy and safety of dolutegravir-based regimens in advanced HIV-infected naïve patients: results from a multicentre cohort study. *Antiviral Res*. 2019;169:104552.
53. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48-week results from the randomised open-label Phase 3b study. *Lancet*. 2014;383:2222–31.
54. ARROW Trial Team. 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.
55. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P et al. Nevirapine versus rtonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012;366:2380–9.
56. Gregson J, Tang M, Ndembu N, Hamers RL, Rhee SY, Marconi VC et al. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:565–75.

57. Hamers RL, Sigaloff KCE, Wensing AM, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, Mandaliya K et al. Patterns of HIV-1 drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1660–9.
58. Ford N, Orrell C, Shubber Z, Apollo T, Vojnov L. HIV viral resuppression following an elevated viral load: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25415.
59. Villa G, Abdullahi A, Owusu D, Smith C, Azumah M, Sayeed L et al. Determining virological suppression and resuppression by point-of-care viral load testing in a HIV care setting in sub-Saharan Africa. *EClinicalMedicine*. 2020;18:100231.
60. Birungi J, Cui Z, Okoboi S, Kapaata A, Munderi P, Mukajjanga C et al. Lack of effectiveness of adherence counselling in reversing virological failure among patients on long-term antiretroviral therapy in rural Uganda. *HIV Med*. 2020;21:21–9.
61. Hermans LE, Carmona S, Nijhuis M, Tempelman HA, Richman DD, Moorhouse M et al. Virological suppression and clinical management in response to viremia in South African HIV treatment program: a multicenter cohort study. *PLoS Med*. 2020;17:e1003037.
62. De Luca A, Sidumo ZJ, Zanelli G, Magid NA, Luhanga R, Brambilla D et al. Accumulation of HIV-1 drug resistance in patients on a standard thymidine analogue-based first line antiretroviral therapy after virological failure: implications for the activity of next-line regimens from a longitudinal study in Mozambique. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1–6.
63. Values and preferences survey to inform the development of the Guideline on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral therapy initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization. [See [Web Annex C.3](#)].
64. Phillips A, Bansi-Matharu L, Cambiano V, HIV Modelling Consortium. Modelled evaluation of modifications in viral load monitoring in the context of sub-Saharan Africa: modelling to inform WHO guidance. (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13259219.v1>, accessed 9 February 2021).
65. Shroufi A, Van Cutsem G, Cambiano V, Bansi-Matharu L, Duncan K, Murphy RA et al. Simplifying switch to second-line antiretroviral therapy in sub Saharan Africa: predicted effect of using a single viral load to define efavirenz-based first-line failure. *AIDS*. 2019;33:1635–44.
66. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325961/9789241516211-eng.pdf>, accessed 4 February 2021).
67. Luo R, Boeras D, Broyles L, Vojnov L. Systematic review of the HIV viral load threshold for treatment failure: impacts on disease progression, drug resistance, and HIV transmission. In preparation. [Abstract available in [Web Annex C.1](#)].
68. Mofenson L. Mother-to-child transmission review. Unpublished. 2020.
69. Vojnov L, Fong Y, Prescott M, Ford N, Carmona S, Zeh C et al. A meta-analysis of using dried blood spots for viral load testing with lower treatment failure thresholds. Submitted.
70. Vojnov L, Carmona S, Zeh C, Markby J, Boeras D, Prescott MR et al. Dried blood spot samples for viral load testing can be used with most currently available viral load technologies: a pooled data meta-analysis. Submitted.



4. КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ: ТЕРМІНИ ПРИЗНАЧЕННЯ АРТ

4.1 Терміни призначення АРТ дорослим і дітям з туберкульозом

Рекомендація

АРТ слід призначати людям, які живуть з ВІЛ, якомога раніше впродовж двох тижнів після початку лікування туберкульозу, незалежно від рівня CD4^a

Дорослі та підлітки

(переконлива рекомендація, докази від-низької-до-помірної достовірності)

Діти та немовлята

(переконлива рекомендація, докази дуже низької достовірності)

а. За винятком випадків наявних ознак і симптомів менінгіту.

Передумови

Туберкульоз залишається основною причиною смертності серед людей, які живуть з ВІЛ, спричиняючи 30% смертей, пов'язаних зі СНІДом, про які повідомлялося в 2019 році, незважаючи на суттєве розширення АРТ (1). З 2010 року, ВООЗ рекомендує розпочинати АРТ якомога швидше та протягом восьми тижнів після початку лікування туберкульозу (переконлива рекомендація, докази високої якості), а в 2013 році додала рекомендацію розпочинати АРТ протягом двох тижнів серед тих осіб, хто має кількість CD4 менше або рівну 50 клітинам/мм³ (за винятком дітей, для яких попередні рекомендації залишались незмінними через відсутність конкретної доказової бази) (2). У 2017 році, за результатами систематичного огляду доказів того, що більш раннє призначення АРТ призводить до зниження захворюваності та смертності (3) (конкретно не стосується людей, які живуть з ВІЛ і туберкульозом), ВООЗ рекомендувала запропонувати швидкий початок АРТ протягом одного тижня або день-в-день, за умови готовності, для більшості людей з діагнозом ВІЛ, включаючи дорослих, підлітків і дітей (3), із визначеними застереженнями щодо тих, хто має ознаки та симптоми менінгіту, та коротким відтермінуванням при підозрі на ТБ.

Настанови ВООЗ із питань ВІЛ застосовують підхід з позицій охорони громадського здоров'я, який включає спрощення та гармонізацію рекомендацій для різних груп населення; однак рекомендації щодо термінів початку АРТ не узгоджено щодо людей, які живуть з ВІЛ і починають лікування туберкульозу. Крім того, схеми АРТ (включаючи інгібітори інтегрази, такі як DTG та ралтегравір) обіцяють покращену ефективність, безпеку та переносимість; але нинішня настанова щодо призначення АРТ ґрунтується на даних щодо старих схем АРТ. Нарешті, спостерігається поступова еволюція політики на рівні країн до більш раннього призначення АРТ серед людей, які починають лікування туберкульозу. Кілька країн Африки вийшли за рамки настанови ВООЗ 2016 року (2), рекомендуючи розпочати АРТ протягом двох тижнів від початку лікування туберкульозу, незалежно від кількості клітин CD4, у тому числі серед дітей (крім випадків туберкульозного менінгіту). Сучасна практика щодо дітей, які живуть з ВІЛ, у багатьох регіонах також змінилася, щоб сприяти ранньому початку АРТ.

Враховуючи рекомендацію щодо швидкого початку АРТ для більшості людей, які живуть з ВІЛ (3), в інтересах спрощення програм та мінімізації втрат пацієнтів для подальшого супроводу до початку АРТ, питання полягає в тому, чи слід оновити поточні рекомендації щодо часу призначення АРТ після початку лікування туберкульозу та чи застосовувати їх до всіх людей, які живуть з ВІЛ, включаючи дітей, незалежно від кількості клітин CD4. Було проведено систематичний огляд для порівняння початку АРТ протягом двох тижнів від початку лікування ТБ із початком АРТ в період від двох до восьми тижнів після початку лікування ТБ, а також серед людей, які живуть з ВІЛ із кількістю клітин CD4 вище і нижче 50 клітин/мм³.

Обґрунтування та доказові дані

Передумови

Систематичний огляд, проведений для розробки цієї настанови (дивись [Web-Додатки](#)), був подібним до огляду, проведеного в 2015 році, з урахуванням даних щодо рівня клітин CD4 з розбивкою за категоріями, які раніше не були доступні для двох оглядів 10 рандомізованих контрольованих досліджень (4-13) та неопублікованого клінічного дослідження (13). Чотири дослідження (6,8,12,13) надали інформацію про початок АРТ протягом двох тижнів від початку лікування туберкульозу та в період від двох до восьми тижнів. Дев'ять досліджень провели порівняння початку АРТ протягом двох тижнів від початку лікування туберкульозу та початку між двома та вісьмома тижнями. Було включено додаткове порівняння початку АРТ до і після чотирьох тижнів, дані до якого взято із дев'яти досліджень.

Хоча в огляді 2015 року було порівняно початок АРТ протягом двох тижнів, протягом восьми тижнів та після восьми тижнів від початку лікування ТБ (вісім тижнів, що відображають інтенсивну фазу лікування ТБ), початок АРТ протягом двох тижнів не було безпосередньо порівняно з початком у період між двома та вісьмома тижнями після початку лікування туберкульозу.

Обмеження поточного огляду включають усі дослідження, які були завершені до 2014 року, та низку застарілих комбінацій АРВ-препаратів, які більше не використовуються. Жодне з досліджень не включало дітей та підлітків молодше 13 років; лише два дослідження включали підлітків 13 років і старше, але даних для окремого аналізу цієї групи не було достатньо. Крім того, відсутні дані про вагітних і жінок, які годують груддю.

Також обмеженими були докази щодо часу призначення АРТ для тих, хто має резистентний до лікарських засобів туберкульоз, тих, хто отримував схеми АРТ другого та третього ряду, а також щодо серйозних побічних проявів: наприклад, було неясно, в якій пропорції вони були пов'язані зі взаємодією лікарських засобів, гепатотоксичністю та запальним синдромом відновлення імунної системи.

Стислий виклад результатів аналізу

Систематичний огляд наводить результати щодо різниці ризиків як величину обраного розрахункового результату та пов'язаного абсолютного показника на 100 людей.

Докази помірної достовірності вказують на те, що смертність може бути подібною до випадку АРТ, розпочатої протягом двох тижнів лікування ТБ, порівняно із випадком АРТ, розпочатої між двома та вісьмома тижнями (різниця ризику = -0,01; 95% ДІ: -0,06 до 0,04), що можна інтерпретувати як 1 смерть менше на 100 людей, при діапазоні від 6 смертей менше до 4 смертей більше на 100 людей.

При суб-аналізі щодо людей із кількістю CD4 менше або рівною 50 клітинам/мм³, докази низької достовірності свідчать про те, що смертність може бути зменшена (3 смерті менше на 100 людей, 95% ДІ: від 10 менше до 4 більше на 100) у випадку початку АРТ протягом двох тижнів лікування туберкульозу, проти періоду від двох тижнів до восьми тижнів. Серед підгрупи із CD4, що перевищує 50 клітин/мм³, докази низької достовірності вказують на те, що смертність може бути



подібною до випадку більш раннього початку АРТ (2 смерті менше на 100, 95% ДІ: від 7 смертей менше до 4 смертей більше на 100 людей) у випадку початку АРТ протягом двох тижнів лікування туберкульозу, проти періоду від двох тижнів до восьми тижнів.

Докази низької достовірності свідчать про те, що СНІД-індикаторні події (за будь-якої кількості клітин CD4), можуть бути подібними для призначення АРТ протягом двох тижнів від початку лікування ТБ проти двох-восьми тижнів (на 2 людини менше СНІД-індикаторних подій на 100 людей, 95% ДІ: від 6 менше до 3 більше на 100 людей).

Серед людей, які живуть з ВІЛ і мають будь-яку кількість клітин CD4, докази низької достовірності вказують на те, що пригнічення вірусного навантаження може не відрізнятися між людьми, які починають АРТ протягом двох тижнів, порівняно з двома та вісьмома тижнями (на 1 людину менше з пригніченим вірусним навантаженням на 100 людей, 95% ДІ: від 3 менше до 6 більше на 100 людей).

Докази дуже низької достовірності вказують на те, що частота випадків запального синдрому відновлення імунної системи може бути підвищена серед людей, яким пропонується почати АРТ протягом двох тижнів від початку лікування ТБ проти двох-восьми тижнів (ще 7 подій на 100 людей, 95% ДІ: від 3 подій менше до 17 подій більше на 100 осіб). Однак, смертність, пов'язана із запальним синдромом відновлення імунної системи, була непоширеним явищем.

Незважаючи на теоретичні занепокоєння щодо підвищеного ризику запального синдрому відновлення імунної системи у випадках застосування схем, що мають за основу DTG, дослідження INSPIRING (14) повідомило, що частота випадків запального синдрому відновлення імунної системи була подібною між групами DTG та EFV (невелике дослідження безпеки та ефективності рифампіцину для лікування туберкульозу та АРТ, розпочатої протягом восьми тижнів). Ці висновки узгоджувались із результатами мережевого мета-аналізу 2019 року, проведеного для збору інформації в рамках оновлення настанови ВООЗ щодо АРВ-препаратів 2019 року для включення даних про безпеку DTG, що досліджувалась серед людей із ко-інфекцією ТБ та ВІЛ. Жодної смерті не було зареєстровано в обох групах дослідження (DTG проти EFV), менше серйозних побічних проявів у групі DTG (співвідношення шансів: 0,61, 95% ДІ: 0,17-2,24), докази низької достовірності (15). Дослідження прогресуючого захворювання ВІЛ REALITY включало ралтегравір як додатковий варіант лікування, але також не виявило збільшення випадків запального синдрому відновлення імунної системи (16). У **Вставці 4** детально розглядаються конкретні міркування щодо криптококового та туберкульозного менінгіту.

Вставка 4. Важливість скринінгу на ознаки та симптоми менінгіту

Серед людей, які живуть з ВІЛ і страждають на туберкульозний менінгіт або інші форми менінгеальної інфекції, такі як криптококоз, більш раннє призначення АРТ асоціюється з більш серйозними побічними проявами та збільшенням смертності від криптококового менінгіту. Для людей, які живуть з ВІЛ із туберкульозним менінгітом, негайний початок АРТ пов'язаний з більш серйозними побічними проявами порівняно з початком АРТ через два місяці після початку лікування туберкульозу.^a

- АРТ слід відкласти на 4-6 тижнів після початку лікування криптококового менінгіту. Не рекомендується використовувати стероїди.^a
- АРТ слід відкласти щонайменше на чотири тижні (і розпочати протягом восьми тижнів) після початку лікування туберкульозного менінгіту. Кортикостероїди слід розглядати як допоміжне лікування туберкульозного менінгіту.^b

Джерела:

a. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy (17).

b. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update) (18).

Діти та немовлята

Систематичний огляд не виявив жодного дослідження, що включало дітей. Група розробки настанови вважала за доцільне провести екстраполявання доказових даних щодо дорогого населення та розширити загальні рекомендації стосовно більш раннього початку лікування заради включення дітей, відзначаючи дуже низьку достовірність даних, що є результатом їх суттєвої опосередкованості. Група розробки настанови підкреслила нагальність раннього початку АРТ у цій групі, особливо для малолітніх дітей (19). Достовірні дані свідчать про підвищену захворюваність і смертність у випадках, коли початок АРТ відтермінується серед немовлят і дітей раннього віку, незалежно від кількості клітин CD4 (20). Що стосується шкоди, загальна частота випадків запального синдрому відновлення імунної системи видається низькою серед малолітніх дітей, які починають АРТ, та останні дослідження повідомили про несуттєву кількість смертей (21, 22). Також було визнано, що в клінічній практиці відбувся важливий зсув у бік раннього початку АРТ серед дітей із ТБ, без зареєстрованого підвищення частоти випадків запального синдрому відновлення імунної системи. Вищезазначене, у поєднанні з кращою здатністю діагностики та ведення випадку запального синдрому відновлення імунної системи серед дітей із ТБ та дуже низьким рівнем смертності, зафіксованим у цій підгрупі, слугує загалом обнадійливим висновком, який підтверджує рекомендацію.

Вагітні та жінки, які годують груддю

Огляд не виявив жодних досліджень, які включали вагітних і жінок, які годують груддю. Однак, Група розробки настанови відзначила, що більш раннє призначення АРТ навряд чи призведе до збільшення шкоди для цієї категорії населення, а загальновідомі та доказові переваги більш раннього початку АРТ як для здоров'я матері, так і для здоров'я дитини при зменшенні вертикальної передачі ВІЛ переважають потенційну шкоду.

Вартість та економічна ефективність

Не передбачається суттєвих відмінностей у використанні ресурсів для більш раннього початку АРТ серед людей, які живуть з ВІЛ і починають лікування туберкульозу, оскільки передбачається, що всі почнуть АРТ протягом декількох місяців. Однак, збільшена частота випадків запального синдрому відновлення імунної системи, пов'язаних із більш раннім початком АРТ, може вимагати додаткових ресурсів для забезпечення збільшеної кількості госпіталізацій. Однак, загалом це не вважалося серйозною проблемою.

Доцільність

Кілька країн вже запровадили політику більш раннього початку АРТ для людей з туберкульозом. Наприклад, настанови Малаві з питань ВІЛ-інфекції 2018 року передбачають початок лікування туберкульозу та АРТ одночасно, а настанови Замбії (2020 року) та Уганди (2020 року) - протягом двох тижнів лікування туберкульозу у випадку людей, які живуть з ВІЛ і туберкульозом, незалежно від кількості клітин CD4, у тому числі серед дітей. Есватіні, Кенія та Нігерія також запровадили подібну політику.

Така еволюція змін політики свідчить про те, що прийняття та реалізація подібного втручання є раціональними. Крім того, тематичні дослідження в Есватіні, Малаві та Уганді підтверджують доцільність більш раннього початку АРТ для людей з ко-інфекцією туберкульозу та ВІЛ (23).

Прийнятність, цінності та вподобання

Прийнятність більш раннього початку АРТ (серед усіх людей, які живуть з ВІЛ) була оцінена під час підготовки настанови 2017 року з питань прогресуючої хвороби ВІЛ та швидкого початку АРТ, і таке втручання, як правило, вважалося прийнятним з боку людей, які живуть з ВІЛ, та надавачів послуг (24). Прийнятність цього втручання не оцінювалась серед конкретних підкатегорій населення. Хоча залишається невизначеність щодо будь-якої різниці в уподобаннях пацієнтів та медичних працівників щодо дітей, підлітків та вагітних або жінок, які годують груддю, але суттєві відмінності вважаються малоімовірними.



Готуючись до написання настанови 2020 року, ВООЗ провела опитування щодо цінностей та вподобань (дивись [Web-додатки](#)) серед невеликої вибірки людей, які живуть з ВІЛ, медичних працівників, які надають допомогу людям, які живуть з ВІЛ, та керівників програм з ВІЛ. Це опитування показало, що більш раннє призначення АРТ (включаючи день-в-день із початком лікування туберкульозу) було прийнятним для 70% людей, які живуть з ВІЛ, але 42% були дуже стурбовані побічними проявами, якщо обидва види лікування розпочиналися в один день. Серед медичних працівників та керівників програм існували певні занепокоєння щодо ускладнень запального синдрому відновлення імунної системи у випадку одночасного початку лікування АРТ та туберкульозу. Одним обмеженням опитування був невеликий обсяг вибірки, і воно можливо не охопило весь спектр поглядів на вподобання медичних працівників. Члени Групи розробки настанови також доповнили судження щодо цінностей та вподобань власним досвідом і спостереженнями.

Рівноправність

Група розробки настанови вважала, що переглянута редакція рекомендації збільшить рівноправність, оскільки більш раннє призначення АРТ (протягом двох тижнів) може бути рекомендований усім людям, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4, включаючи дітей. Крім того, з огляду на поточні рекомендації щодо швидкого початку АРТ, відмова в АРТ пацієнтам із туберкульозом може спричинити суттєву несправедливість, за винятком випадків, коли таке рішення обумовлене дуже вагомими обґрунтуваннями або потенційною шкодою.

Обґрунтування рішення

Група розробки настанови сформулювала переконливу рекомендацію на користь якнайшвидшого початку АРТ протягом двох тижнів після початку лікування туберкульозу, незалежно від кількості клітин CD4, серед дорослих на основі доказів від-низької-до-помірної достовірності та умовну рекомендацію для дітей та підлітків на основі доказів дуже низької достовірності. Це рішення базувалося на перегляді доказів, врахуванні відомих загальних переваг раннього початку АРТ та висновку, що відсутність різниці між групами із більш раннім (протягом двох тижнів) та пізнішим (від двох до восьми тижнів) початком АРТ щодо зменшення смертності, переважала потенційну шкоду від потенційно підвищеної частоти випадків запального синдрому відновлення імунної системи та госпіталізації. Це рішення стосувалося всіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4 (крім тих, у кого є ознаки та симптоми менінгіту).

Група розробки настанови визнала, що нинішнє використання менш токсичних варіантів лікування ВІЛ, таких як АРТ на основі DTG, добре переноситься, є ефективним та доступним у вигляді комбінованої фіксованої дози, зменшує потенційні занепокоєння, пов'язані з тягарем кількості таблеток, токсичністю та взаємодією між лікарськими засобами (за умови відповідної корекції дозування рифаміцином), а результати аналізу можна екстраполювати на новіші схеми лікування. Крім того, очікується, що більш раннє призначення АРТ збільшить рівноправність серед різних груп населення та несуттєво вплине на програмні витрати, а отже є найкращим варіантом лікування людей, які живуть з ВІЛ. Ці міркування, у поєднанні з доведеною доцільністю впровадження більш раннього початку АРТ у багатьох випадках, були ключовими рушіями рекомендації.

Виконавчі міркування

Слід забезпечити ретельний супровід випадків пацієнтів для моніторингу побічних проявів, пов'язаних із комбінованим лікуванням, запальним синдромом відновлення імунної системи, включаючи парадоксальний туберкульозний запальний синдром відновлення імунної системи, та іншими випадками клінічних подій, що вимагають негайної оцінки та лікування, особливо серед дітей та вагітних або жінок, які годують груддю. Програми та надавачі ВІЛ-послуг повинні створити механізми для адекватного моніторингу, включаючи фармаконагляд і епіднагляд за випадками взаємодії лікарських засобів. Програми з питань ВІЛ-інфекції повинні планувати вирішення конкретних відомих взаємодій між рифаміцинами та АРВ-препаратами, таких як необхідність прогнозування та закупівлі таблетованої форми DTG 50-мг на період комплексного лікування. Ключові міркування включають адекватну підготовку медичного персоналу та керівників програм для надання інтегрованих послуг щодо ТБ та ВІЛ (перехресне навчання) та ВІЛ-послуг у поєднанні з послугами охорони здоров'я матері, новонароджених і дітей, у тому числі для дітей, підлітків і вагітних жінок, комбінування послуг та створення інтегрованих систем постачання, лабораторних та інформаційних систем. Координація між програмами протидії туберкульозу та ВІЛ для надання цих послуг є критично важливою. Також необхідні залучення спільноти, освіта пацієнтів, залучення консультантів з питань прихильності та соціальних працівників та підтримка рівний-рівному для раннього розпізнавання побічних проявів та підтримки утримання й прихильності до комплексного лікування. Початок АРТ серед дітей, хворих на туберкульоз, також потребує підтримки батьків щодо прихильності у контексті вікових особливостей розкриття ВІЛ-статусу та навчання щодо діагностики й лікування ТБ та ВІЛ (25,26).

Група розробки настанови також обговорила дослідження PredART (27), яке вивчало профілактичне застосування преднізону для профілактики парадоксального туберкульозного запального синдрому відновлення імунної системи серед 240 дорослих, які живуть з ВІЛ із кількістю клітин CD4 <100 клітин/мм³ та з ТБ, які почали АРТ (протягом 30 днів лікування туберкульозу) в умовах високого тягаря туберкульозу та ВІЛ. Дослідження повідомило про високі показники парадоксального туберкульозного запального синдрому відновлення імунної системи (47% у групі плацебо та 33% у групі преднізону) та госпіталізації (25%), але дуже мало смертей; і нещодавно опубліковане під-дослідження в рамках PredART показало, що профілактичне застосування преднізону не впливає на легеневі результати (28). Профілактичне використання кортикостероїдів ще не було повністю вивчене за обставин раннього початку АРТ і Група розробки настанови погодила, що для розуміння ролі кортикостероїдів у цьому контексті необхідні додаткові дані. Посилений моніторинг та активний нагляд за токсичністю та взаємодією лікарських засобів мають вирішальне значення для вирішення потенційних занепокоєнь щодо безпеки.

Прогалини у дослідженнях

Питання для дослідження включають вирішення питань безпеки та переносимості більш раннього початку АРТ серед дітей, вагітних і жінок, які годують груддю, з ВІЛ та ТБ, а також серед людей, які живуть з ВІЛ та мають резистентний до лікарських засобів ТБ. Загалом, довгострокова безпека та переносимість нових АРВ-препаратів, що застосовуються у схемах першого, другого чи третього ряду в контексті ко-інфекції туберкульозу та ВІЛ, також є критичною прогалиною. Оскільки багато країн уже впроваджують політику більш раннього початку АРТ, бажаним буде проведення когортного аналізу результатів лікування ТБ та ВІЛ, таких як туберкульозний запальний синдром відновлення імунної системи, госпіталізація, побічні прояви, втрата для подальшого супроводу та супресія вірусного навантаження. Потрібні додаткові дані щодо використання кортикостероїдів у випадку людей, які живуть з ВІЛ та мають низький рівень клітин CD4 для запобігання запального синдрому відновлення імунної системи, особливо у випадках менінгеальної туберкульозної інфекції та проявах запального синдрому відновлення імунної системи ЦНС. Нарешті, необхідні додаткові дослідження щодо підтримки прихильності до комплексного лікування багатьох захворювань та залучення спільнот.



Посилання

1. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>, accessed 4 February 2021).
2. 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 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 4 February 2021).
3. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en>, accessed 4 February 2021).
4. Sinha S, Shekhar RC, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-Infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis.* 2012;12:1–9.
5. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:563–71.
6. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A et al. Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts <200 cells/ μ L: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2015;10:e0122587.
7. Merle CS, Floyd S, Ndiaye A, Galperine T, Furco A, De Jong BC et al. High-dose rifampicin tuberculosis treatment regimen to reduce 12-month mortality of TB/HIV co-infected patients: the RAFA trial results. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:38–9.
8. Shao HJ, Crump JA, Ramadhani HO, Uiso LO, Ole-Nguvaine S, Moon AM et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25:1277–85.
9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697–706.
10. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011;365:1492–501.
11. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1482–91.
12. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1471–81.
13. Merle C. RAFA trial sub-analysis. In preparation.
14. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2020;70:549–56.
15. Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A et al. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: a systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020:100573.

16. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017;377:233–45.
17. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en>, accessed 4 February 2021).
18. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/, accessed 4 February 2021).
19. Cotton MF, Violari A, Otworld K, Panchia R, Dobbels E, Rabie H et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet*. 2013;382:1555–63.
20. Barlow-Mosha L, Musiime V, Davies MA, Prendergast AJ, Musoke P, Siberry G et al. Universal antiretroviral therapy for HIV-infected children: a review of the benefits and risks to consider during implementation. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:21552.
21. Van Rie A, Sawry S, Link-Gelles R, Madhi S, Fairlie L, Verwey C et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in children. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:157–64.
22. Cotton MF, Rabie H, Nemes E, Mujuru H, Bobat R, Njau B et al. A prospective study of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected children from high prevalence countries. *PLoS One*. 2019;14:e0211155.
23. Hannock Tweya AJ, Heller T. Initiating TB treatment and ART at the same time - observations and experiences from Martin-Preuss Center, Lilongwe, Malawi. [Personal communication].
24. Kerschberger B, Jobanputra K, Schomaker M, Kabore SM, Teck R, Mabheba E et al. Feasibility of antiretroviral therapy initiation under the treat-all policy under routine conditions: a prospective cohort study from Eswatini. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25401.
25. Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en, accessed 4 February 2021).
26. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>, accessed 4 February 2021).
27. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:1915–25.
28. Stek C, Allwood B, Du Bruyn E, Buyze J, Schutz C, Thienemann F et al. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *Eur Respir J*. 2020;55:1901692.



4.2 Оновлені клінічні міркування щодо швидкого початку АРТ

Систематичний огляд був проведений для розгляду питання щодо застосовності мінімального набору критеріїв виключення ТБ (ознак та симптомів), щоб дати можливість розпочинати АРТ день-в-день у випадку людей, яким вперше поставили діагноз ВІЛ. В результаті огляду (дивись [Web-Додатки](#)) (1) було визначено чотири дослідження, які відповідали критеріям включення, але жодне з них безпосередньо не стосувалося цього питання. Однак, результати огляду вказують на те, що початок АРТ того ж дня для людей із туберкульоз-індикативними симптомами є можливим. Вивчивши вищезазначені докази, Група розробки настанов погодилася, що замість розробки нової рекомендації, ВООЗ додатково уточнить формулювання реалізації швидкого початку АРТ та клінічні міркування щодо цього ([Вставка 5](#)).

Група з розробки настанов підтримала перегляд існуючого формулювання, що пропонує короткочасне відтермінування початку АРТ для осіб, які отримали позитивний результат скринінгу симптомів туберкульозу, за винятком людей, які мають ознаки або симптоми мені ([Вставка 4](#)).

Вставка 5. Клінічні міркування щодо обстеження людей, які живуть з ВІЛ, для швидкого призначення АРТ

Група з розробки настанов пропонує наступну оновлену редакцію чинної настанови щодо швидкого призначення АРТ (2):

- **Попередні клінічні міркування:** короткотермінове відтермінування призначення АРТ на час обстеження симптомів туберкульозу; та
- **Нові клінічні міркування:** у випадку людей, які живуть з ВІЛ та мають ознаки й симптоми, що вказують на туберкульоз, окрім захворювання центральної нервової системи (менінгіт), - призначати АРТ з одночасним негайним обстеженням на туберкульоз, забезпечуючи ретельний супровід протягом семи днів для призначення лікування туберкульозу, якщо туберкульоз підтверджено.

Потрібна обережність щодо людей, які живуть з ВІЛ та мають туберкульозний менінгіт, оскільки негайний початок АРТ пов'язаний з більш серйозними побічними проявами, ніж початок АРТ через два місяці після початку лікування туберкульозу. У випадку клінічної підозри на туберкульозний менінгіт або криптококовий менінгіт (ознаки та симптоми) або їх підтвердження лабораторними дослідженнями - АРТ слід відкласти.

Передумови та обґрунтування

ТБ є найпоширенішою причиною захворюваності та смертності серед людей, які живуть з ВІЛ, призводячи до 30% усіх смертей, пов'язаних з ВІЛ, у 2019 році (3), а більш раннє призначення АРТ засвідчив зменшення як загальної захворюваності та смертності, так і спричинених ТБ. Швидке призначення АРТ рекомендується ВООЗ (з 2017 року) і повинно пропонуватися всім людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу ВІЛ в ході клінічного обстеження (протягом тижня) та день-в-день людям, які готові розпочати (4) (переконалива рекомендація, докази високої достовірності для дорослих та підлітків і докази низької достовірності для дітей). Кілька рекомендацій щодо належної практики включають оцінку ознак і симптомів, що вказують на туберкульоз і менінгіт до швидкого призначення АРТ, а також відтермінування АРТ для осіб, які обстежуються на наявність симптомів туберкульозу; це викликано занепокоєнням щодо ризику збільшення випадків парадоксального туберкульозного запального синдрому відновлення імунної системи.

Симптомами туберкульозу, як визначено рекомендованим ВООЗ скринінгом за чотирма симптомами (5,6), є наявність будь-чого з наступного: поточний кашель, лихоманка, втрата ваги або нічна пітливість. Це перешкоджає призначенню АРТ день-в-день. Незважаючи на глобальний рух до розширення АРТ та впровадження політики швидкого початку АРТ, останні дослідження в Кенії та Південній Африці (7) вказують на те, що багато людей, майже половина в одному з досліджень, які звертаються для проходження первинного обстеження, не підпадають під призначення АРТ день-в-день, головним чином через активну форму захворювання на туберкульоз або індикативні ознаки та симптоми, що потребують подальшого дослідження, причому більшість із тих людей отримує негативні результати тесту на туберкульоз (7). Крім того, проведений на запит ВООЗ огляд у 2018 році показав, що чутливість методики ВООЗ щодо скринінгу за чотирма симптомами серед людей з ВІЛ, які перебувають на АРТ, є нижчою порівняно з тими, хто не отримував АРТ. Це виявило, що скринінг ВООЗ за чотирма симптомами мав чутливість 89,4% та специфічність 28% порівняно зі стандартною методикою референтного дослідження посіву. Це може означати збільшену кількість хибно-позитивних результатів, що потребуватиме додаткових обстежень на туберкульоз та зайвого відтермінування початку АРТ (8). Ця упущена можливість для раннього початку АРТ може потенційно збільшити втрати з-під подальшого супроводу до лікування та збільшити загальну захворюваність і смертність через відстрочення початку АРТ. В даний час, настанова ВООЗ щодо систематичного скринінгу на туберкульоз знаходиться у процесі перегляду та найближчим часом очікується оновлення рекомендацій (9).

Хоча існують важливі занепокоєння щодо розвитку туберкульозного запального синдрому відновлення імунної системи, в опублікованій літературі є мало інформації про смертність, пов'язану з початком АРТ, серед людей з недиагностованим туберкульозом, особливо при низькому рівні клітин CD4. Деякі дослідники пропонують більш «дозвільний» підхід, який дозволяє розпочинати АРТ серед людей, які живуть з ВІЛ із симптомами туберкульозу (або з мінімальним набором критеріїв) під час обстеження на ТБ (10). Однак, ознаки та симптоми туберкульозу, які дозволять безпечно розпочати АРТ день-в-день, мінімізуючи ризик запального синдрому відновлення імунної системи, - невідомі. І навпаки, ознаки та симптоми, які перешкоджали б безпечному початку АРТ день-в-день, - також невідомі.

Огляд наявної доказової бази

Систематичний огляд, проведений для вивчення цього дослідницького питання, визначив чотири рандомізованих клінічних дослідження (три клінічні та одне поза-лікарняне), що повідомляли про підходи до скринінгу на туберкульоз для визначення, чи може людина почати АРТ день-в-день. Усі чотири дослідження (RapIT (11,12), SLATE I (7), SLATE II (10) та CASCADE (13)) зосереджувались на швидкому початку АРТ, з рандомізацією для порівняння часу початку АРТ між експериментальною групою та стандартом медичної допомоги; однак для вивчення методів скринінгу на туберкульоз для цього огляду мали значення лише дані експериментальної групи. Жодні дослідження не порівнювали два або більше алгоритмів скринінгу на туберкульоз між собою, і не було безпосередньої інформації про результати лікування людей, які розпочали АРТ того ж дня за наявності невиявленого захворювання на туберкульоз (без лікування туберкульозу). Мета-аналіз був неможливим, а тому було проведено описовий огляд.

Основними висновками цих невеликих досліджень було те, що 7-47% людей, які живуть з ВІЛ і зверталися за призначенням АРТ день-в-день, мали симптоми туберкульозу (скринінг симптомів за методикою ВООЗ), та те, що призначення АРТ людям, які живуть з ВІЛ із симптомами туберкульозу, було доцільним (SLATE II та CASCADE). У дослідженні SLATE II у Південній Африці обстежено 296 людей, які живуть з ВІЛ, за методом скринінгу ВООЗ за чотирма симптомами та використано наявність «легких» симптомів туберкульозу, визначених клінічним фахівцями, та негативний тест на ліпоарабіноманнан у сечі як частину алгоритму для визначення відповідності на початок АРТ день-в-день. Загалом, 87% змогли розпочати АРТ того ж дня (лише у 2% діагностовано туберкульоз). У ході поза-лікарняного дослідження CASCADE у



Лесото, 137 осіб, які живуть з ВІЛ, пройшли обстеження для призначення АРТ день-в-день вдома. Було проведено скринінг ВООЗ за чотирма симптомами та, якщо він був позитивним, направлення зразка мокротиння на молекулярно-діагностичний тест; однак усім людям, які живуть з ВІЛ, було дозволено почати АРТ день-в-день, незалежно від симптомів туберкульозу, за винятком підозри на ТБ менінгіт. Загалом 98% змогли розпочати АРТ того ж дня, лише 7% мали симптоми туберкульозу на початковому етапі та в жодному з них не діагностовано туберкульоз.

Висновок огляду полягав у тому, що немає прямих доказів для відповіді на питання і дуже мало доступної інформації про потенційну шкоду від початку АРТ день-в-день за наявності симптомів ТБ; однак ці невеликі дослідження підтверджують доцільність такого підходу. Суб-опитування в ході дослідження SLATE повідомило про прийнятність призначення день-в-день із рівнем задоволення 95% отриманими послугами догляду, а також про те, що початок день-в-день із «легкими» симптомами ТБ був прийнятним для пацієнтів та надавачів догляду; також факти свідчать, що в цілому серед людей, які живуть з ВІЛ (невідомий статус туберкульозу), початок з день-в-день є прийнятним і рекомендованим ВООЗ (14). Очікується, що призначення АРТ під час обстеження на туберкульоз призведе до збільшення потреби в ресурсах щодо часу персоналу та можливої потреби ведення випадків запального синдрому відновлення імунної системи.

Досвід впровадження швидкого початку АРТ серед людей, які живуть з ВІЛ із симптомами туберкульозу (за винятком туберкульозного менінгіту) у таких країнах, як Малаві, свідчить про те, що такий підхід здійснений (15). Тематичне дослідження Центру Мартіна Прюса (Lighthouse Trust) у Лілонгве, Малаві, повідомило про практику призначення АРТ день-в-день у випадку людей, які живуть з ВІЛ та які вважаються «стабільними» незалежно від симптомів туберкульозу (на розсуд клінічних фахівців - якщо пацієнт не важко хворий) (14); однак існує дуже обмежена кількість когортних даних, що повідомляють про відповідні результати.

Аналіз та висновки

На основі клінічного досвіду та експертного висновку Групи з розробки настанов було запропоновано переглянути клінічні міркування, що стосуються симптомів туберкульозу та швидкого початку АРТ. Група зазначила, що існуюча заява про належну практику щодо відтермінування АРТ в осіб із симптомами туберкульозу може спричинити шкоду через затримки початку АРТ та збільшити ризик втрати для подальшого супроводу до початку лікування. Група розробки настанов також вважає, що було б важливо забезпечити відповідність до нової переконливої рекомендації про те, що АРТ слід розпочинати протягом двох тижнів після початку лікування туберкульозу (дивись [під-розділ 4.1](#)) для подальшої гармонізації нормативних настанов ВООЗ щодо лікування ВІЛ.

Призначення АРТ може відбуватися під час швидкого обстеження на туберкульоз, із ретельним спостереженням протягом семи днів, щоб розпочати лікування туберкульозу, якщо встановлено діагноз ТБ. Методика швидкого початку АРТ повинна включати оцінку прогресуючого захворювання ВІЛ та пов'язане з ним клінічне лікування. Група розробки настанов наголосила на важливості виключення людей, які живуть з ВІЛ та мають ознаки й симптоми менінгіту, та скринінгу криптококової інфекції серед тих, хто має прогресуюче захворювання ВІЛ, до початку АРТ, оскільки запальний синдром відновлення імунної системи серед цих людей є більш поширеним та потенційно небезпечним для життя. У [Вставці 5](#) наведено нове формулювання та клінічні міркування щодо обстеження людей, які живуть з ВІЛ, для швидкого початку АРТ.

Виконавчі міркування

Необхідний ретельний супровід, щоб забезпечити швидке реагування на результати діагностики туберкульозу та визначення й ведення запального синдрому відновлення імунної

системи та інших побічних проявів серед різних груп населення. Програми протидії ВІЛ повинні також забезпечити належну підготовку медичного персоналу для розпізнавання ознак і симптомів туберкульозу серед уразливих категорій осіб, таких як немовлята та діти, виключення ознак та симптомів з боку центральної нервової системи, а також оцінки та лікування як прогресуючого захворювання ВІЛ, так і місцевих ендемічних ко-інфекцій (16). Важливим є також забезпечення швидких діагностичних тестів на туберкульоз та систем для своєчасного надання результатів (в ідеалі - готовність день-в-день, якщо це можливо). Потрібна освіта пацієнтів та їх підтримка для раннього розпізнавання запального синдрому відновлення імунної системи, побічних проявів та консультування щодо прихильності. Поліпшення системи епіднагляду окремих випадків необхідне для виявлення тих, хто вибуває з-під подальшого супроводу або зазнає побічних проявів та запального синдрому відновлення імунної системи

Пріоритети для дослідження

Аналіз поточних програмних даних у країнах, що застосовують цю методику, був би корисним, так само як і дослідження, щоб зрозуміти, як оптимізувати впровадження цього підходу, в тому числі серед людей із прогресуючим захворюванням ВІЛ. Група розробки настанови запропонувала, в якості однієї з ключових прогалин для дослідження, вивчення ролі профілактичних кортикостероїдів у зменшенні частоти випадків запального синдрому відновлення імунної системи серед людей з ТБ та ВІЛ у закладах охорони здоров'я та термінів профілактики. Хоча ад'ювантні кортикостероїди рекомендуються при туберкульозному менінгіті, вони не рекомендуються людям, які живуть з ВІЛ із криптококовим менінгітом, тому уточнення клінічних методів використання кортикостероїдів серед людей, які живуть з ВІЛ із менінгітом, є критично важливим.

Посилання

1. Burke R, Macpherson P, Rickman H, Singh S, Hosseinipour M, Wilkinson RJ et al. What tuberculosis symptoms preclude safe same-day ART initiation? [Abstract available in [Web Annex C.1](#)]
2. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en>, accessed 4 February 2021).
3. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>, accessed 4 February 2021).
4. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en>, accessed 4 February 2021).
5. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1000391.
6. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/tb/publications/ICF_IPTguidelines/en, accessed 4 February 2021).



7. Rosen S, Maskew M, Larson BA, Brennan AT, Tsikhutsu I, Fox MP et al. Simplified clinical algorithm for identifying patients eligible for same-day HIV treatment initiation (SLATE): results from an individually randomized trial in South Africa and Kenya. *PLoS Med.* 2019;16:e1002912.
8. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV.* 2018;5:e515-e23. accessed 4 February 2021.
9. Update of the WHO guidance on screening for active tuberculosis. Geneva World Health Organization; 15 June 2020 (<https://www.who.int/news/item/15-06-2020-update-of-the-who-guidance-on-screening-for-active-tuberculosis>).
10. Maskew M, Brennan AT, Fox MP, Vezi L, Venter WD, Ehrenkranz P et al. A clinical algorithm for same-day HIV treatment initiation in settings with high TB symptom prevalence in South Africa: the SLATE II individually randomized clinical trial. *PLoS Med.* 2020;17:e1003226.
11. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G et al. Correction: initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2016;13:e1002050.
12. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT randomized controlled trial. *PLoS medicine.* 2016;13:e1002015.
13. Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, Klimkait T, Muhairwe J, Amstutz A, et al. Effect of offering same-day ART vs usual health facility referral during home-based HIV testing on linkage to care and viral suppression among adults with HIV in Lesotho: the CASCADE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319:1103–12.
14. Scott NA, Maskew M, Fong RM, Olson IE, Brennan AT, Fox MP et al. Patients' perceptions of quality on the process of same-day initiation of antiretroviral therapy and their early treatment experience. *Patient.* <https://doi.org/10.1007/s40271-020-00437-4>.
15. Hannock Tweya AJ, Heller T. Initiating TB treatment and ART at the same time - observations and experiences from Martin-Preuss Center, Lilongwe, Malawi. Unpublished.
16. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. Washington (DC): Pan American Health Organization and World Health Organization; 2020.



5. ПОШИРЕННЯ, АДАПТАЦІЯ ТА ВИКОНАННЯ НАСТАНОВИ

Департамент глобальних програм щодо ВІЛ, вірусних гепатитів та інфекцій, що передаються статевим шляхом, співпрацює з Відділом преси ВООЗ для забезпечення максимальної видимості розробок ВООЗ на великих конференціях, таких як конференції Міжнародного товариства СНІДу та Конференції з питань ретровірусів та опортуністичних інфекцій. Після схвалення Комітетом з перегляду настанов, оновлена настанова буде доступна на сайті ВООЗ з питань ВІЛ. Рекомендації, розроблені для цієї настанови, а також інші відповідні рекомендації, опубліковані з 2016 року, будуть інтегровані до оновленої консолідованої настанови з питань ВІЛ, що запланована до випуску в липні 2021 року. Публікація буде доступна англійською мовою. Переклади на інші офіційні мови будуть зроблені в координації з регіональними бюро та представництвами в країнах.

Носії та формати

Рекомендації та супровідна інформація будуть інтегровані до застосунку «WHO HIV Tx App»¹¹, який є безкоштовним мобільним додатком для зручного доступу та довідки. Додаток доступний у всьому світі для завантаження в основних онлайн-магазинах додатків. Друковані матеріали, PDF-файли та посилання на соціальні мережі також будуть доступні для поширення ключового змісту рекомендацій ВООЗ. Ключові додатки, що містять інформацію про систематичні огляди та іншу супровідну інформацію, будуть завантажені на веб-сайт ВООЗ. Похідні продукти будуть розроблятися для допомоги країнам в адаптації та впровадженні настанови у їхній власний контекст у формі наборів слайдів, запитань та відповідей (Q&A) та онлайн-семінарів з ключовими зацікавленими сторонами.

Виконання

Департамент глобальних програм щодо ВІЛ, вірусних гепатитів та інфекцій, що передаються статевим шляхом, відслідковує виконання рекомендацій, пов'язаних з ВІЛ, за допомогою декількох механізмів, включаючи Глобальну систему моніторингу СНІДу, дослідження в країнах та оцінку впливу ВІЛ на населення, що надають опосередковані доказові дані щодо впливу рекомендацій ВООЗ. Департамент співпрацюватиме з регіональними бюро та представництвами в країнах для моніторингу впровадження та виконання настанови ВООЗ. Потенційні перепони включають затримки в розповсюдженні через збільшення часу на переклад документа та затримку запровадження через обмежені ресурси в країнах для зміни існуючої політики.

Оновлення

Настанова буде оновлюватися за модульною методикою. Постійні тематичні огляди проводитимуться для визначення сфер охоплення настанов, що можуть потребувати оновлення протягом наступних років. У випадку потреби, невідкладні настанови та технічні й операційні оновлення доповнюватимуть процес оновлення настанови.

¹¹ Web-посилання: www.hivtx.org/iphone, www.hivtx.org/android



ДОДАТКИ

Додаток 1. Процес розробки клінічної настанови

Передумови

Консолідована настанова ВООЗ 2013 року з питань антиретровірусної терапії вперше поєднала рекомендації стосовно цілого каскаду допомоги ВІЛ. Її редакція була оновлена у 2016 році. З тих пір, зростання кількості доказових даних за результатами клінічних та операційних досліджень потребувало розробки нових нормативних настанов. Було опубліковано кілька додаткових настанов за модульною методикою для врахування нових свідчень. **Таблиця А1** узагальнює основні нормативні настанови, опубліковані з 2016 року до моменту написання цього документа, співвідносячи їх із відповідними розділами зведеної настанови 2016 року. Рекомендації, розроблені для цієї настанови, буде інтегровано до оновленої консолідованої настанови з питань ВІЛ у 2021 році. Оновлена консолідована настанова також включатиме перегляд оновлених рекомендацій щодо надання послуг, що є предметом окремого процесу розробки настанов.

Таблиця А1. Вклад ключових нормативних настанов, виданих та діючих з 2016 року, відповідно до розділів консолідованих настанов

Консолідовані настанови з питань використання АРВ препаратів для лікування та профілактики ВІЛ інфекції		
Розділ	Основні настанови між 2016 і 2020 роками	Останні / майбутні настанови
2. Діагностика ВІЛ	Консолідована настанова з питань послуг тестування на ВІЛ в умовах змінної епідемії листопад 2019 Оновлення рекомендацій з питань ранньої діагностики ВІЛ у немовлят грудень 2018	Оновлені рекомендації щодо діагностики немовлят за місцем лікування (дивись під-розділ 3.1)
3. Профілактика	Профілактика ВІЛ шляхом добровільного обрізання чоловіків і підлітків за умов генералізованої епідемії серпень 2020 Оновлення рекомендацій з питань пост-контактної профілактики грудень 2018	Нова рекомендація щодо вагінального кільця з дапівірином в якості засобу профілактики (дивись під-розділ 2.1)
4. Лікування й моніторинг ВІЛ	Оновлення рекомендацій з питань схем АРТ першого і другого ряду липень 2019 Настанова з питань лікування прогресуючого захворювання ВІЛ і швидкого початку АРТ липень 2017	Оновлена рекомендація щодо використання тест на вірусне навантаження за місцем лікування (дивись під-розділ 3.2) Перегляд алгоритму моніторингу лікування (дивись під-розділ 3.3) Нова рекомендація та оновлені клінічні міркування щодо ТБ і ВІЛ у контексті питання про початок АРТ (дивись розділ 4.1 та 4.2)

Консолідовані настанови з питань використання АРВ препаратів для лікування та профілактики ВІЛ інфекції		
Розділ	Основні настанови між 2016 і 2020 роками	Останні / майбутні настанови
5. Супутні захворювання	Настанова щодо діагностики й лікування дисемінованого гістоплазмозу серед людей, які живуть з ВІЛ квітень 2020 Настанова щодо діагностики, профілактики й лікування криптококового захворювання серед ВІЛ-інфікованих дорослих, підлітків і дітей березень 2018 Настанова щодо догляду й лікування осіб із діагнозом хронічної інфекції вірусом гепатиту С липень 2018 Настанова з питань тестування на гепатити В та С лютий 2017	Дивись наведені вище рекомендації щодо ТБ і ВІЛ у контексті питання про початок АРТ Інші процеси розробки настанов, які тривають, включають: рак шийки матки, інфекції, що передаються статевим шляхом, фізичну активність та сидячу поведінку, та психічне здоров'я підлітків
6. Надання послуг	Забезпечення й покращення якості догляду в системі клінічної допомоги щодо ВІЛ липень 2019	Постійний паралельний процес із метою оновлення кількох рекомендацій у цій главі
7. Токсичність, резистентність ВІЛ до лікарських засобів, моніторинг і оцінка	Консолідована настанова з питань моніторингу й епіднагляду випадків ВІЛ, орієнтованих на пацієнта червень 2017 Відслідковування резистентності ВІЛ до лікарських засобів: тенденції, настанови та глобальні заходи липень 2017 Настанова щодо біоповедінкових досліджень населення із ризиком ВІЛ вересень 2017 Консолідована настанова щодо стратегічної інформації з питань ВІЛ: рушійна сила завдяки програмному моніторингу й управлінню квітень 2020	Немає нових рекомендацій. Консолідована настанова з питань стратегічної інформації в процесі оновлення та планується до виходу в кінці 2021 року
Комплексні питання	Консолідована настанова з питань профілактики, діагностики, лікування й догляду ВІЛ для ключових категорій населення липень 2016 Консолідована настанова з питань статевого й репродуктивного здоров'я і прав жінок, які живуть з ВІЛ березень 2017	Рекомендації для жінок, які живуть з ВІЛ, щодо питань здоров'я матері, новонароджених і дітей



Центрично-векторна модель була використана для призначення конкретних тематичних сфер відповідним працівникам ВООЗ за всіма напрямками роботи щодо ВІЛ для проведення консультацій та аналізу обсягів дослідження (Мал. А1). Ця настанова переважно стосується клінічної тематики.

Було проведено кілька нарад з метою технічного аналізу обсягів дослідження, щоб сформулювати питання щодо визначення популяції, втручання, елементів зіставлення та результатів (PICO), які стосуються цієї настанови, а також прогалин досліджень, на яких наголошувалося у попередніх засіданнях з розробки настанов. Таблиця А2 узагальнює ці заходи.

Мал. А1. Центрично-векторна модель застосована для технічного аналізу обсягу оновлення клінічних настанов



Таблиця А2. Технічні наради для визначення обсягу оновлення клінічних настанов

Деталі проведених нарад для визначення обсягу	Дата
Консультація з питань ВІЛ і ТБ	2019
Зміни та послідовність застосування лікарських засобів у контексті появи нових АРВ препаратів (Конференція з питань ретровірусів та опортуністичних інфекцій): експертне засідання https://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/think-tank-HIVtreatment-croi2017/en	2017
Погоджувальна нарада партнерів	2017
Нарада ВООЗ із питань оптимізації лікування й моніторингу ВІЛ (Конференція з питань ретровірусів та опортуністичних інфекцій) https://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/arv-optimization-2018/en	2018
Технічні консультації з питань тестування й профілактики немовлят	2018
Підготовча нарада з розробки віртуальної настанови з питань вірусного навантаження	2020
Засідання HIVResNet https://www.who.int/publications/i/item/who-hivresnet-2018-meeting-report	2018
Засідання Робочої Групи з АРВ в педіатрії (PAWG)	Регулярні зустрічі проводяться протягом року

Для оновлення цієї настанови, засідання Групи розробки настанови було скликано у віртуальному форматі через глобальну кризу, спричинену COVID-19. Ця група проводила зустрічі кожного дня за допомоги відео телеконференцій з 28 вересня до 2 жовтня 2020 року. Стандартні методики GRADE (класифікація, аналіз, розробка та оцінка рекомендацій) та PICO (визначення популяції, втручання, елементів зіставлення та результатів) були використані для потреб розробки цієї настанови. Для вивчення питань, сформульованих за методикою PICO, було проведено сім систематичних оглядів. Вони доповнювались супровідною інформацією з джерел, включаючи онлайн-опитування цінностей та уподобань на замовлення ВООЗ та цільові огляди літератури щодо доцільності, прийнятності, витрат та ресурсів, економічної ефективності та моделювання захворювань.

Отримання, узагальнення та подання доказових даних

Опрацювання якісних даних та доказова база рекомендацій

Методика GRADE була використана для оцінки достовірності доказів та визначення сили рекомендацій. Підхід GRADE до розробки рекомендацій, який прийняла ВООЗ, визначає достовірність доказової бази як ступінь впевненості в тому, що наведені оцінки результату (бажаного чи небажаного), отримані за наявної доказової бази, відповідають фактичним результатам, що є предметом дослідження. Сила рекомендації відображає ступінь впевненості Групи розробки настанови у тому, що бажані результати (потенційні переваги) рекомендацій переважають небажані результати (потенційну шкоду). Бажані результати можуть включати корисні наслідки для здоров'я (наприклад, зниження захворюваності та смертності), зменшення тягаря для людей та/або систем охорони здоров'я та потенційну економію коштів. Небажані результати включають такі, що негативно впливають на людей, сім'ї, громади чи служби охорони здоров'я. Додаткові міркування включають використання ресурсів та наслідки витрат на впровадження рекомендацій та наслідки клінічних результатів (таких як резистентність до лікарських засобів та токсичність лікарських засобів), цінності та вподобання тих, кого стосуються рекомендації, доцільність та прийнятність втручання та спосіб впливу на рівноправність та права людини.



Усі систематичні огляди відповідали вимогам PRISMA щодо звітності про результати систематичних оглядів та мета-аналізу. Результати мета-аналізу були представлені як відносні розрахункові величини оцінки за результатами аналізу (за винятком порівняння раннього та пізнього початку АРТ серед людей, які живуть з ВІЛ і туберкульозом, що представлено у вигляді різниці ризиків), а величина результату також була показана для кожного результату в абсолютному вираженні - на 1000 осіб - разом із рівнем достовірності доказів (високий, помірний, низький і дуже низький) для кожного результату в таблиці характеристик доказової бази GRADE. Відповідні рецензенти проводили систематичні огляди за участю ВООЗ шляхом обміну проектними версіями для надання коментарів, а остаточні результати були детально обговорені з методологом в ході нарад, щоб забезпечити відповідність результатів та інтерпретації для використання під час засідання Групою розробки настанови. За допомогою електронного опитування, Група розробки настанови оцінила важливість кожного результату систематичного огляду, використовуючи рейтингову шкалу GRADE (1-9).¹² Група розробки настанови дійшла остаточного рішення щодо достовірності за шкалою GRADE, розглядаючи узгодженість критичних результатів та вибираючи найвищий рейтинг, коли результати були стабільно корисними, або найнижчий рейтинг, коли результати були неоднозначними.

Таблиця А3. Виклад питань PICO (визначення популяції, втручання, елементів зіставлення та результатів)

Питання PICO	Виклад методики систематичних оглядів
<i>PICO 1: Чи варто пропонувати вагінальне кільце з дапівірном в якості додаткового профілактичного засобу в рамках заходів комплексної профілактики для жінок, які мають суттєвий ризик інфікування ВІЛ?</i>	Тип огляду: Систематичний огляд і мета-аналіз Виконавець огляду: Медичний університет Південної Кароліни, США Дати пошуку: 1 січня 2010 - 3 серпня 2020 Бази даних пошуку: PubMed, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) та EMBASE К-сть і методи досліджень: включено п'ять оглядів, включаючи дані з 10 статей та 8 доповідей конференцій, включаючи 1 дослідження безпеки Phase IIb, два рандомізованих контрольованих дослідження та два відкриті розширені дослідження.
<i>PICO 2: Чи варто застосовувати методику аналізу нуклеїнових кислот за місцем лікування для діагностики ВІЛ серед немовлят і дітей молодших 18-місячного віку, порівняно з тестуванням на базі лабораторії?</i>	Тип огляду: Систематичний огляд і мета-аналіз Група огляду: Global Health Impact Group Team, Атланта, США Дати пошуку: січень 2014 - серпень 2020 Бази даних пошуку: PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S) та WHO Global Index Medicus К-сть і методи досліджень: огляд визначив сім досліджень - 2 рандомізованих контрольованих дослідження та 5 когортних досліджень.
<i>PICO 3: Серед людей, які живуть з ВІЛ та починають чи вже приймають АРТ, чи пов'язаний молекулярний моніторинг ВН ВІЛ за місцем лікування з покращенням веденням випадку та результатом лікування пацієнта, порівняно з моніторингом ВН на базі лабораторії?</i>	Тип огляду: Систематичний огляд і мета-аналіз Виконавець огляду: Університет Кейп Таун, Південна Африка Дати пошуку: включно по серпень 2020 Бази даних пошуку: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Registers of Diagnostic Test Accuracy Studies & Clinical Trials, WHO Global Index Medicus та conference databases (Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections, International AIDS Society & African Society for Laboratory Medicine) К-сть і методи досліджень: 35 досліджень включено (3 систематичних огляди про точність тестів, 29 оригінальних звітів про результати 28 досліджень та 3 програмні звіти). Клінічні дані наведені в 6 публікаціях та 1 постер конференції, включаючи 1 рандомізоване клінічне дослідження, 2 нерандомізованих дослідження та 4 одно-когортних досліджень, що описували результати моніторингу за місцем лікування.

¹² Посібник ВООЗ для розробки настанов. 2-е видання, Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2014 рік.

Питання PICO	Виклад методики систематичних оглядів
PICO 4: Чи варто змінити алгоритм тестування на ВН ВІЛ, визначений у Консолідованій настанові ВООЗ 2016 року? a) Чи слід робити перший тест ВН через 1 - 3 місяці після початку АРТ (проти 6 місяців)? b) Для людей з підвищеним вірусним навантаженням, чи слід робити повторний тест ВН раніше (через 1 місяць проти 3-6 місяців)? c) Чи слід людям, які отримують схему АРТ на основі ефавіренцу з підвищеним ВН, негайно перейти на АРТ другого ряду без повторного тесту ВН? d) Чи слід знизити порогове значення ВН ВІЛ з 1000 копій/мл для визначення терапевтичної невдачі? Якщо так, то до якої кількості копій/мл?	Тип огляду: Аналіз доказових даних за підпунктами питання Виконавець огляду: Global Health Impact Group Team, Атланта, США Дати пошуку: січень 2005 - червень 2020; доповіді Конференцій з питань ретровірусів і опортуністичних інфекцій та Міжнародного співтовариства СНІД з 2017 по 2020 Бази даних пошуку: a, b, c та d: EMBASE, PubMed/MEDLINE та бази даних конференцій (Конференцій з питань ретровірусів і опортуністичних інфекцій та Міжнародного співтовариства СНІД); d: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Conference Proceedings Citation Index-Science & WHO Global Index Medicus К-сть і методи досліджень: Дослідження основного питання не дало результатів за методом систематичних оглядів. Дослідження підпунктів питання дало наступні результати: a) 8 рандомізованих контрольованих досліджень серед дорослих та два рандомізованих контрольованих дослідження серед дітей. Спостережене дослідження прогресуючого захворювання ВІЛ також було підсумоване, але не включене у зведений аналіз. b) 3 25 підсумованих досліджень, 20 були ретроспективними, а п'ять - перспективними. У більшості досліджень було залучено дорослих, в одному - підлітки та у двох - діти. c) 3 31 включеного дослідження, 16 досліджень стосувались вірусологічної невдачі та/або прогресування захворювання, 8 досліджень вивчали резистентність до лікарських засобів (когортні дослідження), та 7 досліджень вивчали передачу ВІЛ. d) 9 національних оглядів набутої резистентності до лікарських засобів серед дорослих. Один систематичний огляд (включено 66 досліджень) та одне перспективне когортне дослідження.
PICO 5: Коли слід призначати АРТ людям, які живуть з ВІЛ, якщо вони приймають (нещодавно розпочали прийом) курс лікування туберкульозу?	Тип огляду: Систематичний огляд Команда огляду: Лондонська школа гігієни та тропічної медицини & Ліверпульська школа тропічної медицини, Великобританія Дати пошуку: 1 січня 2003 - 12 березня 2020 Бази даних пошуку: EBSCO Africa-wide information, EBSCO CINAHL Plus, Wiley Cochrane Central Register of Controlled Trials, OvidSP Embase, OvidSP Global Health, WHO Global Index Medicus, OvidSP Medline ALL, & Clarivate Analytics Web of Science Citation Index К-сть і методи досліджень: включено 10 рандомізованих контрольованих досліджень та одне неопубліковане дослідження
PICO 6: Які мінімальні критерії виключення (ознаки та симптоми туберкульозу) для призначення АРТ день-в-день людям із вперше встановленим діагнозом ВІЛ?	Тип огляду: Систематичний огляд Команда огляду: London School of Hygiene та Tropical Medicine та Liverpool School of Tropical Medicine, United Kingdom Дати пошуку: Varied by database to 12 березень 2020 Бази даних пошуку: Ebsco Africa-Wide Information; Ebsco CINAHL Plus; Wiley Cochrane Central Register of Controlled Trials, випуск 3 з 12, 2020; OvidSP Embase, з 1974 по 11 березня 2020; OvidSP Global Health, з 1910 по 09 тиждень 2020; WHO Global Index Medicus; OvidSP Medline ALL, з 1946 по 10 березня 2020; Clarivate Analytics Web of Science, Science Citation Index Expanded, з 1970 по 11-03-2020. Реєстри клінічних досліджень: Clinical Trials.gov & WHO International Clinical Trials Registry Platform К-сть і методи досліджень: чотири спостережних дослідження.

Етичні питання

Звіт щодо ключових питань рівноправності, соціальної справедливості та солідарності був розроблений з особливим акцентом на діагностиці немовлят та вірусного навантаження за місцем лікування. Фахівець з питань етики брав участь у засіданнях Групи розробки настанов для представлення основних етичних аспектів, що стосуються дитячої діагностики та моніторингу вірусного навантаження, та забезпечував обговорення цих питань.

Прийнятність та цінності й вподобання

ВООЗ замовила проведення глобального опитування щодо доцільності, прийнятності та цінностей і вподобань та поширила його проведення серед людей, які живуть з ВІЛ, медичних працівників та керівників програм за підтримки мереж громадянського суспільства. Опитування містило закриті та відкриті запитання, воно було доступне до участі між 6 липня 2020 року та 19 вересня 2020 року. Дані були проаналізовані за допомогою STATA 15.0, а результати проаналізовані експертом з якісних досліджень. Незважаючи на зусилля, реакція на опитування була низькою, і результати слід інтерпретувати з урахуванням цього. Якісні дослідження також були розглянуті як частина кількісного систематичного огляду, проведеного для цих настанов.

Доцільність

Доказова база щодо доцільності була визначена в ході систематичного огляду для розгляду алгоритму діагностики немовлят за місцем лікування, тестування на вірусне навантаження та моніторингу лікування (особливо для використання методу сухої краплі крові та тестування за місцем догляду з нижчим порогом допуску). Розміщення приладів для тестування немовлят за місцем лікування та визначення вірусного навантаження (у країнах, де вже були закуплені та поставлені прилади) оцінювали для розуміння додаткових витрат. Для кращого розуміння реалістичних додаткових витрат на впровадження діагностики немовлят за місцем лікування в ряді країн, було проведено аналіз цінової доступності з урахуванням лабораторних мереж країн та вже існуючих технологій тестування за місцем лікування. Для розгляду питання про діагностику немовлят за місцем лікування, проведено оцінку розподілу немовлят у чотирьох країнах, щоб визначити наявність та потребу у пристроїв для охоплення 70% або 80% усіх немовлят. Глобальне опитування, згадане в підпункті «Прийнятність та цінності й вподобання», також включало питання для медичних працівників, керівників програм та людей, які живуть з ВІЛ, щодо доцільності здійснення різних заходів. Декілька службовців міністерства охорони здоров'я, залучених до національних програм протидії ВІЛ, також надали інформацію щодо програмних даних та досвіду для розгляду доцільності в умовах високого тягаря ВІЛ.

Використання ресурсів та економічна ефективність

Систематичний огляд зафіксував доступну інформацію з опублікованих даних про використання ресурсів, включаючи дані про вартість, економічну ефективність та цінову доступність. Було проведено систематичний огляд досліджень математичного моделювання економічної ефективності методики аналізу нуклеїнових кислот за місцем лікування для діагностики ВІЛ у немовлят. Далі було проведено модельний синтез модифікацій моніторингу вірусного навантаження в контексті країн Африки на південь від Сахари. До Групи розробки настанови та Групи зовнішніх рецензентів увійшли представники національних програм, які також надали точку зору щодо наслідків використання ресурсів у своїх країнах.

Засідання Групи розробки настанови

Що стосується оновлених рекомендацій 2020 року, Група розробки настанови проводила віртуальні зустрічі за допомогою телеконференцій Zoom з 28 вересня по 2 жовтня 2020 року. Учасники повинні були заздалегідь зареєструватися, щоб мати змогу взяти участь у засіданні, а також повинні були ідентифікувати себе в якості членів Групи, використовуючи префікс «Група розробки настанов», щоб вирізнитися від інших людей, які брали участь в обговоренні, до числа котрих входи персонал ВООЗ і спостерігачі. На початку засідання Група домовилася, що більшість в 60% голосів буде потрібною, якщо Група зазнає труднощів з наданням рекомендацій «за» втручання чи «проти», або для визначення сили рекомендації. Однак під час засідання голосування не виявилось необхідним, та всі рекомендації були сформульовані шляхом консенсусу.

Систематичні огляди та таблиці даних для розробки рішень (Таблиця A4 та Web-додатки), підготовлені відповідно до методології GRADE, були надані заздалегідь і представлені під час засідань, а фасилітацію обговорення забезпечував методист.

Table A4. Критерії для опрацювання таблиць даних доказової бази, необхідної для розробки рішень

Сфера	Обґрунтування
Достовірність доказових даних	Це оцінка ступеня впевненості в оціночній величині результату: тобто ймовірність того, що дійсний результат буде суттєво відрізнятися від того, що було встановлено дослідженням. «Суттєво відрізнятися» означає досить велику різницю, яка може вплинути на рішення.
Переваги та ризики	Коли розробляється нова рекомендація, бажані результати (переваги) слід зважувати з небажаними результатами (ризиками), враховуючи будь-яку попередню рекомендацію чи іншу альтернативу. Чим більший розрив чи градієнт на користь переваг над ризиками, тим більша ймовірність того, що буде зроблена переконлива рекомендація.
Цінність результатів	Це судження про те, наскільки люди, на яких поширюється дія втручання чи методу, цінують кожен із результатів. Наскільки люди цінують результати по відношенню один до одного, слід враховувати, зважуючи бажані результати лікування проти небажаних результатів.
Вартість та ресурси	Наскільки великі ресурсні вимоги щодо застосування втручання та альтернативи. Вартість: обсяг споживаних ресурсів (таких як час роботи персоналу, лікарські засоби та використання обладнання) внаслідок втручання або методики. Економічна ефективність: вартість лікування відносно його результатів. Більш низькі витрати (грошові кошти, інфраструктура, обладнання чи людські ресурси) або більша економічна ефективність, швидше за все, слугуватимуть на користь переконливої рекомендації.
Рівноправність	Відсутність розбіжностей у здоров'ї, яких можна уникнути чи виправити, серед групи людей, яка може бути визначена соціально, економічно, демографічно чи географічно.
Прийнятність	Наскільки лікування чи рекомендації прийнятні для людей, на яких вони поширюються або які застосовують їх. Якщо рекомендація, швидше за все, буде широко прийнята або оцінена високо, цілком ймовірно, що буде зроблена переконлива рекомендація. Велика мінливість серйозних причин того, що рекомендований варіант заходів навряд чи буде прийнятий, робить умовну рекомендацію більш ймовірною.
Доцільність	Чи можливо здійснити втручання та забезпечити його сталість? Якщо втручання є досяжним в умовах, де очікується найбільший вплив, то доречною буде переконлива рекомендація.

Декларація про інтереси

Усі зовнішні учасники процесу розробки настанови, включаючи членів Групи розробки настанови та Групи зовнішніх рецензентів, заповнили декларацію про інтереси ВООЗ, відповідно до політики ВООЗ для експертів. Коротка біографія кожного члена Групи розробки настанови була опублікована на веб-сайті ВООЗ з питань ВІЛ за 14 днів до першого засідання Групи розробки настанови з описом завдань наради. Зауважень та заперечень від громадськості не надходило. Відповідальний технічний службовець вивчив бланки декларацій про інтереси та результати веб-пошуку щодо кожного члена Групи розробки настанов. Результати були передані Керівній групі ВООЗ, яка розглянула результати та погодила план управління конфліктами інтересів, який був затверджений для кожної особи. На початку засідання з розробки настанови, усі визначені конфлікти інтересів та план управління будь-яким конфліктом інтересів, були передані учасникам зустрічі. Відповідно до переглянутої політики ВООЗ щодо експертів, було проведено веб-пошук щодо членів Групи розробки настанови для виявлення потенційних конкуруючих інтересів. Керівна група ВООЗ зафіксувала та проаналізувала результати веб-пошуку, щоб виявити будь-який потенційний конкуруючий інтерес. Задекларовані конфлікти інтересів були узагальнені та представлені на початку засідання Групи розробки настанови і членам було запропоновано озвучити будь-які додаткові конфлікти або незадекларовані конфлікти, якщо вони раніше не були заявлені. Один із членів Групи розробки настанови заявив про потенційний конфлікт інтересів з огляду на участь в якості автора у ключовому дослідженні, яке інформувало один із систематичних оглядів та самоусунувся з процесу прийняття рішень щодо цієї рекомендації. Жоден інший конфлікт інтересів, заявлений членами Групи розробки настанови, не надав підстав для виключення їх із обговорення жодної з рекомендацій.

Група зовнішніх рецензентів

Відповідальні технічні службовці розглянули форми декларацій про інтереси членів Групи зовнішніх рецензентів відповідно до політики щодо розробки настанов ВООЗ, та результати були передані Керівній групі з питань настанов ВООЗ. Будь-які виявлені конфлікти інтересів бралися до уваги при інтерпретації коментарів членів Групи зовнішніх рецензентів під час процесу зовнішнього перегляду. Відповідно до процедур ВООЗ, усі зовнішні рецензенти підписали угоду про конфіденційність до ознайомлення з проектом настанови.

Експертна перевірка

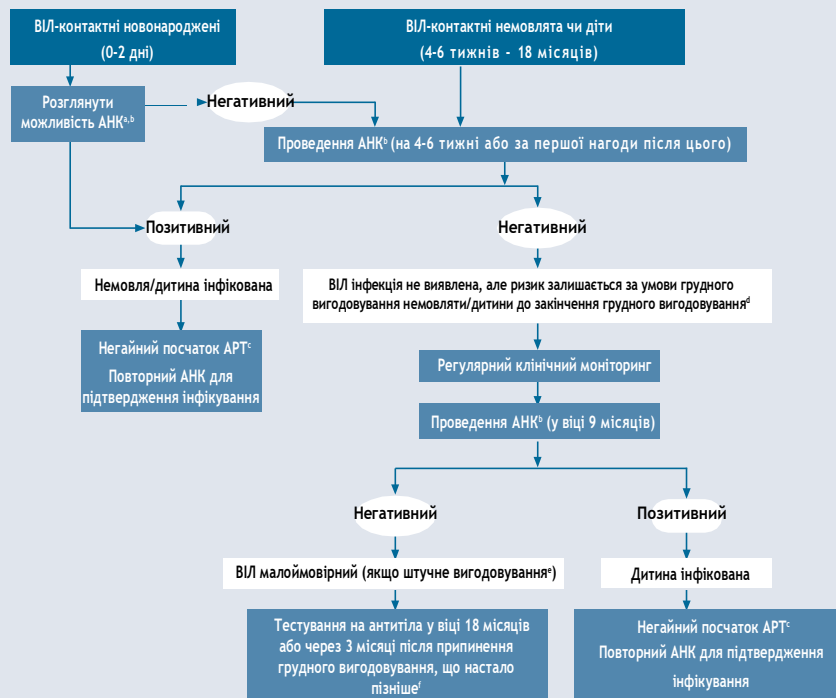
Проект настанови був розісланий членам Групи розробки настанови та Групі зовнішніх рецензентів у листопаді 2020 року. Керівна група з питань настанов ВООЗ розглянула зауваження та включила їх до остаточного документа з належним урахуванням будь-яких конфліктів інтересів Членів групи зовнішніх рецензентів.

Додаток 2. Спрощений алгоритм діагностики немовлят

Основні принципи визначення того, чи ВІЛ-контактні немовлята й діти молодші 18 місяців інфіковані ВІЛ у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, є наступні:

- Визначити статус контакту з ВІЛ шляхом тестування на антитіла матері.
- Провести аналіз нуклеїнових кислот (АНК) у випадку будь-якої ВІЛ-контактної дитини з клінічними симптомами, додатково до звичайного алгоритму тестування, незалежно від результатів попереднього АНК.

- У 9 місяців, провести АНК ВІЛ-контактних немовлят, симптомних чи безсимптомних, навіть якщо результат попереднього АНК був негативний.
- Забезпечити негайний повторний тест у випадку невизначуваного результату в якості пріоритету.
- Забезпечити підтверджувальний тест у випадку позитивного результату.
- Забезпечити регулярний супровід усіх ВІЛ-контактних немовлят до остаточного встановлення діагнозу, включно з профілактикою ко-тримоксазолом та оцінкою клінічного стану й вигодовування.



Примітки:

- Згідно Консолідованої настанови ВОЗ щодо АРВ 2016 року, може бути розглянуто додавання АНК при народженні до існуючого алгоритму тестування.
- АНК за місцем лікування може бути використаний для діагностики ВІЛ-інфекції, а також для підтвердження позитивного результату.
- Починати АРТ негайно. В той же час, провести повторний тест для підтвердження інфікування. Оскільки лікування матерів зростає, а рівень ПВД зменшується, збільшується можливість хибно-позитивних результатів; тому повторне тестування після першого позитивного АНК є важливим для уникнення непотрібного лікування, зокрема, в умовах з низьким рівнем передачі. Якщо другий тест негативний - слід провести третій АНК, перш ніж перервати АРТ.
- Для немовлят, які не отримували грудного вигодовування, додаткове тестування після негативного результату АНК на 4-6 тижнів включено до цього алгоритму на випадок потенційного хибно-негативного результату АНК.
- Ризик передачі ВІЛ залишається доти, поки грудне вигодовування триває. Якщо тест у 9 місяців проведено раніше, ніж через 3 місяці після припинення грудного вигодовування, то інфекція набута в останні дні на грудному вигодовуванні може бути пропущена. Повторне тестування у 18 місяців або через 3 місяці після припинення грудного вигодовування (залежно від того, що настало пізніше) має бути проведено для остаточного визначення ВІЛ статусу.
- Якщо грудне вигодовування триває більше 18 місяців, остаточна діагностика ВІЛ статусу може бути проведена в кінці терміну грудного вигодовування. Якщо грудне вигодовування закінчується до 18 місяців, остаточна діагностика ВІЛ статусу шляхом тестування на антитіла може бути проведена у віці 18 місяців. Тестування на антитіла повинно бути проведено щонайменше через 3 місяці після припинення грудного вигодовування (щоб дозволити розкритися антитілам до ВІЛ). Для немовлят молодше 18-місячного віку, слід провести АНК для підтвердження інфекції. Якщо немовля старше 18-місячного віку - негативний результат тестування на антитіла підтверджує, що немовля є неінфікованим; позитивний результат тестування на антитіла підтверджує, що немовля є інфікованим.

За додатковою інформацією звертатись:

World Health Organization
Department of HIV/AIDS
20, avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

Ел.пошта: hiv-aids@who.int

www.who.int/hiv

